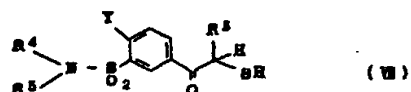




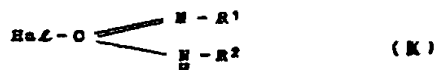


(式中、 $R^4$  及び  $R^5$  は後述の意味を有する) で表わされるアンモニア、第一級又は第二級アミンと反応せしめ、又は

一般式 III



(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $Y$  は後述の意味を有する) で表わされる化合物を式 K



(式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は後述の意味を有し、 $\text{HaL}$  は塩素又は臭素を表わす) で表わされる化合物と反応せしめ、又は

式 IV で表わされる化合物を式 X

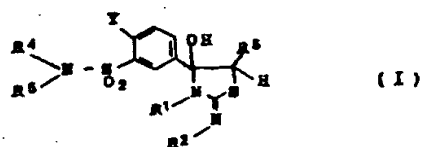


(式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は後述の意味を有する) で表

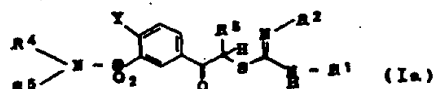
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は後述の意味を有する) で表わされる化合物と反応させ、そして得られる反応生成物を加水分解に付し、そして

場合によりアルキル化、酸付加塩の形成及び(又は)遊離化合物の形成を行なう

ことを特徴とする、一般式 I



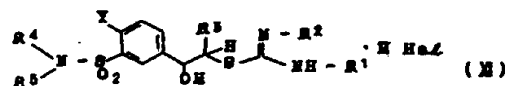
又は式 Ia



(式中  $R^1$  は 1~4 個の炭素原子を有するアルキル又はアルケニル基、3~6 個の炭素原子を有するシクロアルキル基又は全部で 7 個の炭素原子を有するジアルキルアミノ基であり、そのジ

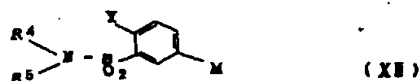
特開 昭 51- 54555 (2)

わされるカルボジイミドと反応せしめ、又は一般式 II



(式中、 $R^1$  ~  $R^5$  及び  $Y$  は後述の意味を有し、そして  $\text{HaL}$  は塩素又は臭素を表わす) で表わされる化合物を酸化剤で処理するか、又は

一般式 XII



(式中、 $R^4$  及び  $R^5$  は後述の意味を有するがただし水素ではなく、また  $Y$  は後述の意味を有するがただし臭素又は炭素ではなく、そして  $M$  はリチウム又は  $\text{MgBr}$  基を表わす) で表わされる化合物を一般式 XIII



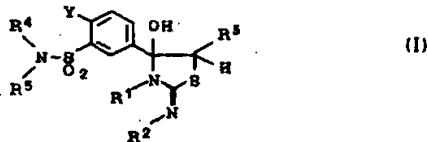
アルキルアミノ基は場合により該アミノ基の  $N$  原子と共に飽和複素環を形成することもでき、 $R^2$  は 1~4 個の炭素原子を有するアルコキシ基により場合により置換された 1~8 個の炭素原子を有するアルキル又はアルケニル又はアルケニル基、3~8 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニル環が場合によりハロゲン、低級アルキル、アルコキシ、アルケレンジオキシにより置換されているアルキル部分に 1~2 個の炭素原子を有するフェニルアルキル基、3~6 個の炭素原子を有するシクロアルキル基により又は 5 員又は 6 員の飽和又は不飽和の 0-,  $\pi$ -又は  $\sigma$ -含有複素環基により置換された 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基、又は全部で 7 個の炭素原子を有するジアルキルアミノ基であり、またそのジアルキルアミノ基は場合により該アミノ基の  $N$  原子と共に飽和複素環を形成することもでき、そして  $R^1$  及び  $R^2$  は共同して 2~4 個の炭素原子を有するアルケニル基を表わすこともでき、 $R^3$  は水素又は 1~3 個の炭素

ン陽極体又はそれらの互変異性体及びそれらの  
化学的に許容し得る酸との酸付加種の製造法。

原子を有するアルキルであり、 $R^4$ 及び $R^5$ は同一  
か又は異なりそして水素。場合により1〜4個  
の炭素原子を有するアルコキシにより置換され  
た1〜6個の炭素原子を有するアルキル又はアル  
ケニル基。3〜8個の炭素原子を有するシクロ  
アルキル又はシクロアルキルアルキル、フェニ  
ル、アルキル部分に1〜3個の炭素原子を有  
するフェニルアルキル（該フェニル又はフェニ  
ルアルキルにおいて、そのフェニル環は場合によ  
りハロゲン、低級アルキル、アルコキシ、アル  
キレンジオキシにより置換されているとしてもよい）、  
5員又は6員の飽和O-、N-又はB-含有複素環  
基により置換された1〜2個の炭素原子を有  
するアルキル基を意味し、また $R^4$ 及び $R^5$ はそれ  
らの結合しているN-原子と共に、場合により  
メチル置換された飽和5員をいし6員複素環を  
形成することもできその場合一つのOH基は場  
合により酸素により置換えられていてもよく、  
そしてYは水素、ハロゲン、メチル又はトリフ  
ルオロメチルである）で表わされるテアゾリジ

## 2 発明の詳細な説明

本発明は、一般式 I



〔式中 $R^1$ は1〜4個の炭素原子を有するアルキ  
ル又はアルケニル基、3〜6個の炭素原子を有  
するシクロアルキル基又は全部で7個の炭素原  
子を有するジアルキルアミノ基であり、そのジ  
アルキルアミノ基は場合により該アミノ基のN  
原子と共に飽和複素環を形成することもでき、  
 $R^2$ は1〜4個の炭素原子を有するアルコキシ基  
により場合により置換された1〜8個の炭素原  
子を有するアルキル又はアルケニル又はアルキ  
ニル基、3〜8個の炭素原子を有するシクロアル  
キル基、フェニル環が場合によりハロゲン、  
低級アルキル、アルコキシ、アルキレンジオキ  
シにより置換されているアルキル部分に1〜2

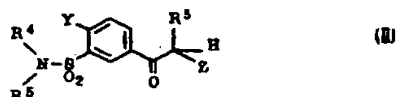
個の炭素原子を有するフェニルアルキル基、3  
〜6個の炭素原子を有するシクロアルキル基に  
より又は5員又は6員の飽和又は不飽和のO-、  
N-又はB-含有複素環基により置換された1  
〜2個の炭素原子を有するアルキル基、又は全  
部で7個の炭素原子を有するジアルキルアミ  
ノ基であり、またそのジアルキルアミノ基は場  
合により該アミノ基のN原子と共に飽和複素環を  
形成することもでき、そして $R^1$ 及び $R^2$ は共同して  
2〜4個の炭素原子を有するアルキレン基を表わ  
すこともでき、 $R^3$ は水素又は1〜2個の炭素原  
子を有するアルキルであり、 $R^4$ 及び $R^5$ は同一か又  
は異なりそして水素。場合により1〜4個の炭  
素原子を有するアルコキシにより置換された1  
〜6個の炭素原子を有するアルキル又はアルケ  
ニル基、3〜8個の炭素原子を有するシクロアル  
キル又はシクロアルキルアルキル、フェニル、  
アルキル部分に1〜3個の炭素原子を有するフ  
エニルアルキル（該フェニル又はフェニルアル  
キルにおいて、そのフェニル環は場合によりハ

ロゲン、低級アルキル、アルコキシ、アルキレンジオキシにより置換されていてもよい)、5員又は6員の不飽和O-、N-又はS-含有複素環基により置換された1-2個の炭素原子を有するアルキル基を意味し、またR<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>はそれらの結合しているN-原子と共に場合によりメタル置換された飽和5員ないし6員複素環を形成することもできその場合一つのCH<sub>2</sub>基は場合により酸素により置き換えられていてもよく、そしてYは水素、ハロゲン、メタル又はトリフルオロメタルである]

で表わされるチアゾリジン誘導体及びそれらの薬学的に許容し得る酸との酸付加塩に関する。

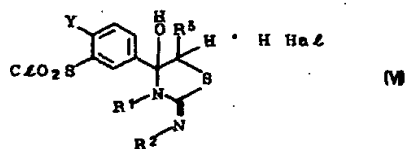
本発明は更に、

a) 一般式II



(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びYは前述の意味を有し、またZは無酸素又は有機酸の塩性化されたエス

で表わされるα-ハロゲンケトンと、場合により単離又は精製することなく、一般式IIで表わされるチオ尿素と反応させ、そして得られる一般式III



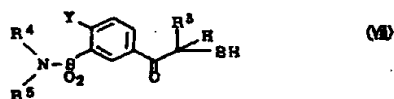
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は前述の意味を有する)で表わされるチアゾリジン誘導体を一般式IV



(式中R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前述の意味を有する)

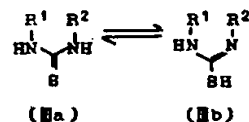
で表わされるアンモニア、第1級又は第2級アミンと反応させるか、又は

c) 一般式V



テルの残基を表わす)

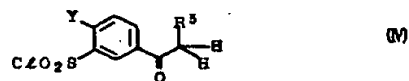
で表わされる化合物を、次の両式IIa及びIIb



(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前述の意味を有する)

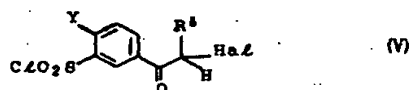
として存在し得る一般式IIで表わされるチオ尿素と反応させるか、又は

b) 一般式N



(式中、R<sup>3</sup>及びYは前述の意味を有する)

で表わされる化合物をハロゲン化剤で処理し、そして得られる一般式V



(式中、R<sup>3</sup>及びYは前述の意味を有し、そしてHalはCl又はBrを表わす)

(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びYは前述の意味を有する)

で表わされる化合物を式X



(式中R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前述の意味を有し、Halは塩素又は臭素を表わす)

で表わされる化合物と反応させるか、又は

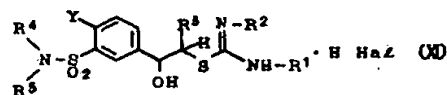
d) 式IIIで表わされる化合物を式X



(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前述の意味を有する)

で表わされるカルボジイミドと反応させるか、又は

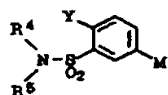
e) 一般式VI



(式中、R<sup>1</sup>~R<sup>5</sup>及びYは前述の意味を有し、そしてHalは塩素又は臭素を表わす)

で表わされる化合物を酸化剤で処理するか、又は

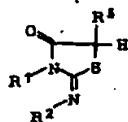
f) 一般式Ⅱ



(II)

(式中、 $R^4$ 及び $R^5$ は水素を表わさず、またYは前述の意味を有するがただし臭素又は灰素は表わさず、そしてMはリチウム又はMgBr基を表わす)

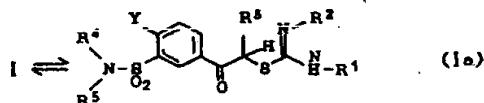
で表わされる化合物を一般式Ⅲ



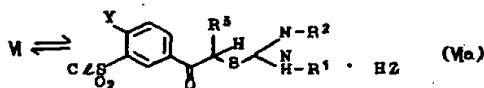
(III)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は前述の意味を有する)で表わされる化合物と反応させ、そして得られる反応生成物を加水分解に付し、

そして、場合により、a)～f)の方法により得られた一般式Ⅰ(式中、 $R^4$ 及び(又は) $R^5$ は水



(Ia)

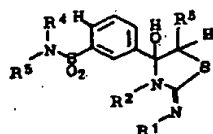


(Ib)

素Ⅰの本発明化合物は更に、それらの可能な幾何異性体構造として存在できる。

置換分 $R^1$ ～ $R^3$ におけるアルキル又はアルケニル基は、直鎖状でも又は分枝鎖状でもよい。

鎖の開いた互変異性形Iaを介して、式Ⅰの環式化合物は、 $R^1$ 及び $R^2$ が異なる場合に、式Ic



(Ic)

で表わされる位置異性体化合物及びその置付加塩と平衡状態で存在する。両環式異性体I又はIc、又はそれらの置付加塩のどれが優先的に存

特開昭51- 54555 (5)

素を意味する)で表わされる化合物を通常のアルキル化により $R^4$ 及び(又は) $R^5$ がその他の又は前述の意味を有する化合物に導き、及び(又は)a)～f)の方法により製造された式Ⅰの化合物を有機酸又は無機酸によりその置付加塩に導き、又は得られた一般式Ⅰの化合物の塩を塩基により式Ⅰの遊離の塩基性化合物に導くことを特徴とする一般式Ⅰの化合物の製造方法に関する。

無機酸としては例えば、塩化水素酸及び臭化水素酸などのハロゲン化水素酸、及び硫酸、りん酸及びアミドスルホン酸などが挙げられる。

有機酸としては例えば、酢酸、酢酸、安息香酸、安息香酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、オキシエタンスルホン酸、エチレンジアミン四酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などが挙げられる。

化合物Ⅰ及びⅡはまた、それらの互変異性形(タウタマー)としても存在できる。すなわち

在するかは特に、置換分 $R^1$ 又は $R^2$ の空間充てん度の差に依存し、空間的に小さな置換分はチアゾリジン環系の3位に優先的に存在する。本発明化合物においては、説明を簡単にするために、各物質の可能な異性体又は互変異性体のうちの一つについて記載することにする。

前記a)に記載した方法は、化合物Ⅱをチオ尿素Ⅲと、1:1～1:10のモル比で反応させて行うのが有利である。それよりも多いモル過剰のチオ尿素を用いても一般に注目するに足る利益は得られない。この反応は不活性溶媒中、例えば極性有機溶媒例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどの中で行なうのが有利である。しかしながら、酢酸低級アルキルエステル、例えば酢酸メチルエステル及び酢酸エチルエステル、1-4位の炭素原子を有する低級アルコール、特にメタノール、エタノール、イソプロパノール、及び低

級ジアルキルケトン例えばアセトン、メチルエチルケトンなどが特に有利な反応媒質であることが判明した。前述の溶媒の混合物を用いることもでき、また前述の溶媒それぞれ単独とそれよりは適切な低い溶媒との混合物、例えばメタノール/ベンゼン、エタノール/トルエン、メタノール/ジエチルエーテル、エタノール/四塩化炭素、アセトン/クロロホルムなどを用いることもできその場合極性溶媒を過剰に存在させるのが好ましい。その場合反応相手同志は各溶媒中に懸濁又は溶解されて存在することができる。原則的には、反応相手同志を溶媒無しで反応させることもでき、各チオ尿素を可及的に低い沸点に到るまで入手できる場合には特にそうである。その場合発熱反応が進行するため副反応が生じることがあり、従つてこの方法は溶媒中の操作法よりも有利であるということはない。反応は穏やかに発熱的に進行した0~100℃好ましくは10~70℃で行なうことができる。特に好適なのは20~55℃の温度範囲で

ある。

反応時間は反応温度に大きく依存し、2分(高温域)乃至60時間(低温域)である。好適な温度範囲では、反応時間は一般に5分~40時間である。

しばしば化合物Iはその酸付加塩の形で反応の進行中に難溶性となつて分離するが、その場合にはより適切な沈殿剤を反応終了時に補足添加することにより収率を高めることができる。沈殿剤としては、例えば炭化水素例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、石油エーテル、リグロイン、四塩化炭素などが用いられるが、アルキル部分に1~4個の炭素原子を有する酢酸低級アルキルエステル例えば酢酸エチルエステル及び酢酸n-ブチルエステル、4~8個の炭素原子を有するジアルキルエーテル例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル及びジ-n-ブチルエーテルなどが特に適していることが判明した。反応実施後に溶媒が含まれている場合には、化合物Iの塩の場合により反応

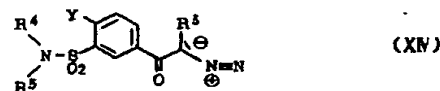
溶媒を予め無機塩前述の沈殿剤を用いて沈殿させるのが好都合であり、あるいはその溶液を、非均質不純物の除去のために前述の沈殿剤の一つへかくはんしながら過剰に導入するのも有利である。化合物IIとチオ尿素IIIとの反応は最適に実施された場合実質上定量的に進行するので得られる目的化合物の粗生成物は大抵の場合すでに分析的に純粋である。

使用されるチオ尿素IIIの場合は、大部分文献に記載された物質が用いられる。それらは既知の方法によりアミンをイソチオシアネート、硫代炭素又はチオホスゲンと反応させることにより製造される〔Houben-Weyl編「Methoden der Organischen Chemie」第9巻第384頁第4版(1955年)参照〕。

式IIの化合物において、活性化されたエステルの残基Rとして、例えば、Cl、Br、I、-O-CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-O-、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>-O-、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>-O-、CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-O-などが挙げられる。これらは各種の方法によつて得ることがで

きる。

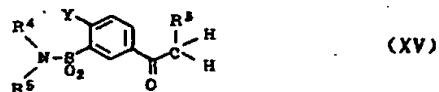
一般式XIV



(XIV)

て表わされるジアゾケトンに酸により式IIのケトンに導くことができる。この方法及び化合物II及びXIVの多くは文献に知られており(スイス特許第259597号明細書及びベルギー特許第610633号明細書参照)、また式II及びXIVのその他の化合物も相当する方法により製造し且つ反応させることができる。

ジアゾアルカンは極めて有毒で爆発性がありまた取り扱いにくいので、式II(式中、R<sup>5</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びYは前述の意味を有し、またRは塩素又は臭素を意味する)の化合物は、一般式XV

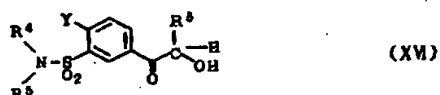


(XV)

て表わされる化合物を適当なハロゲン化剤、例

えは元素状塩素又は臭素、スルフルルクロリド、モノクロロ炭素、臭化銅(II)、プロモシオキサン、N-プロモサクシニミドなどと文献に知られた条件下に反応させて製造するのが有利である。それら好都合に入手し得る化合物XVは、Yが塩素を、R<sup>5</sup>が水素、メチル及びエチルをそしてR<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>が水素を換わす場合、文献に知られており [Arzneimittel-Forsch., 2, 269 (1963) 参照]、また本発明方法に必要な式XVのその他の化合物は同様な方法で製造するか、又は、式XVのR<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が水素を換わす場合、常法によりアルキル化剤により式XVのその他の化合物に交換される。

最後に、式IIの化合物は更に、スイス特許第389597/号明細書に知られた一般式XVI



で表わされるα-ヒドロキシケトン又は同様な方法により製造することのできる相当する置換

場合は、臭素を希釈し又は希釈することなく、不活性溶媒中、例えば、ハロゲン化炭化水素例えばクロロホルム又はメチレンクロリド中、氷酢酸中、好ましくは酢酸低級アルキルエステル例えば酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、酢酸n-ブチルエステル中、又は前述の溶媒の混合物中の等モル量のNの溶液又は懸濁液へ0°~50°で、好ましくは10°~35°で添加するのが有利である。ケトンハロゲン化は酸により触媒されるので、初めから触媒量の酸、好都合には臭化水素酸を注入するか、又は反応に必要なプロトンを少量の臭素を添加し次いでそのハロゲンが脱色するまで反応混合物を加熱して生成させるが、その際前述の温度範囲を短時間超えることもできる。その添加すべき臭素のための希釈剤としては前述の不活性溶媒又はそれらの混合物が適している。式IIの化合物において、R<sup>5</sup>が前述の意味を有しそしてYが塩素を換わすものは文献に記載されている。

化合物Nを臭化銅(II)で臭化する場合、

特開昭51-54555(7)化合物を、文献に記載された条件下に、有機酸の及び無機酸の活性化された誘導体例えばメチンスルホン酸クロリド、エタンスルホン酸クロリド、ベンゼンスルホン酸クロリド、p-トルエンスルホン酸クロリド、チオニルプロミド、三塩化りん、三臭化りん、オキソ三塩化りん、p-ニトロベンゾイルクロリドと反応させることによつても得ることができる。

前記ヒドロキシケトンにおいて、R<sup>4</sup>がHであり、R<sup>5</sup>及びR<sup>5</sup>が水素又は低級アルキルを換わしそしてYが水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキル又はアルコキシを換わすものは文献に記載されている (スイス特許第389597/号明細書参照)。

前記b)に記載された方法による場合は、一般式Nのスルホクロリドをハロゲン化剤 (例えば元素状塩素、スルフルルクロリド、モノクロロ炭素、プロモシオキサン、N-プロモサクシニミドなど) 特に元素状臭素又は臭化銅(II)と反応させる。Nの化合物を臭素でハロゲン化する

J. Org. Chem., 29, 3459 (1964) に記載された方法と同様にして行なうが、その際、ケトンNを2モルの粉状臭化銅(II)と共に、水及びアルコールの両者を含有しない酢酸エステル又は酢酸エステル/クロロホルム混合物中、その臭化銅(II)の褐色が消失し、そしてその代りに無色の臭化銅(II)が分離する (次にそれはろ別することができる) まで加熱する。

塩素化剤としては、特にスルフルルクロリドが適しており、これを、適当な溶媒中、好ましくはハロゲン化炭化水素例えばクロロホルム又は四塩化炭素中の化合物Nの溶液又は懸濁液と反応させる。5~30時間にわたり、10°~100°で好ましくは20°~80°の温度で操作し、場合により予め反応混合物を濃縮後、水で加水分解しそしてその有機相を後処理する。

各方法によつて得られた溶液又は懸濁液を、好都合には減圧下に蒸発させ、そして残留物として得られる化合物Vを不活性溶媒例えばベンゼン、トルエン、四塩化炭素、シクロヘキサン、

石油エーテルなどの中で結晶化させることによつて精製する。しかしながら有利には、そのようにして得られた化合物Ⅴをその先の精製操作を行なわずに適当な不活性溶媒中等モル量のチオ尿素Ⅵと反応させ、一般式Ⅶの化合物とする。ハロゲンケトンⅤを予め単離せずにチオ尿素Ⅵと反応させる場合は、使用すべきチオ尿素Ⅵの量を各々のケトンⅤに基づいて計算する。その際、 $1/3$ モルのチオ尿素を用いるとⅦの収率を高めることができるが、Ⅵをそれ以上過剰に用いても注目するに足る利益は得られない。不活性溶媒としては、例えば純粋なジメチルホルムアミド及びジメチルアセトアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチレングリコール-ジメチルエーテルなどを用いることができる。特に適した溶媒としては酢酸低級アルキルエステル例えば酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、酢酸ローブチルエステル、及び低級ジアルキルケトン例えばアセトン及びメチルエチルケトンなど

リル、ニトロメタンなどから再結晶することができる。しかしながら、化合物Ⅶの強度の熱的負荷を避けるため再沈殿法が特に有利である。それには、式Ⅶの各粗製生成物を純粋で不活性な溶媒例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトン、アセトニトリル、ニトロメタンなどに $0^{\circ}\sim 30^{\circ}\text{C}$ で溶解し、その溶液を場合により活性炭で処理しそして化合物をろ過後前述の沈殿剤で沈殿させる。

ハロゲンケトンⅤをチオ尿素Ⅵと反応させてチアゾリジンⅧとする際に反応が一面的に進行するということは驚くべきことである。すなわち一つにはチオ尿素ⅥはⅤのハロゲンケトン残基と特異的に反応して、クロソルホン基が攻撃されることはなく、また一つには化合物Ⅴ及びⅦのスルホクロリド官能性部分は、弱塩基として反応するチオ尿素Ⅵの存在にもかかわらず、化合物Ⅶのヒドロキシ官能性部分と反応しない。

そのようにして得られた一般式Ⅶのスルホン酸クロリドを、今度は式Ⅷのアミン又はア

特開昭51-54555(B)  
がけられる。同様に前述の溶媒の混合物を用いることもできる。反応はかたやかに発熱的に進行し、また $0^{\circ}\sim 60^{\circ}\text{C}$ で好ましくは $30^{\circ}\sim 40^{\circ}\text{C}$ で行なわれる。反応時間は特に使用した反応温度に依存するが、5分乃至40時間である。

式Ⅶのチアゾリジンは大抵の場合反応の進行中に難溶性となつて分離し、また反応過程終了の際、場合により予め繰返後、適当な沈殿剤を添加することによりⅦの収率を改善することができる。沈殿剤としては、同じ特性で方法a)に用いられた溶媒が適している。反応の経過後、式Ⅶの化合物を、場合により予め反応混合物を繰返後、前述の沈殿剤で沈殿させるのが好都合であり、あるいは各沈殿剤へかくはん下に入ろ過入させるのが有利である。そのようにして製造された式Ⅶの化合物は一般に高純度を得たとしている。それでもなお化合物Ⅶの精製が必要な場合には、これを不活性、適切且つ可及的に水及びアルコールの両方を含有しない溶媒例えばアセトン、メチルエチルケトン、アセトニト

ミンと反応させて式Ⅰの化合物とする。その際アンモニア及びアミンⅨの水溶液と同様に、液体アンモニア又は純粋なアミンを過剰に用いることができ、その場合過剰のアンモニア又はアミンは同時に溶媒としても働く。反応は同様に、有機溶媒例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどの中で行なうことができるが、その場合1~4個の炭素原子を有する低級アルコール例えばメタノール、エタノール又はイソプロパノールなどが特に適している。理論的には、スルホクロリドⅦをスルホンアミドⅠに変換するには、2モルの塩基助剤の存在下に1モルのアンモニア又はアミンⅨが必要である。従つて、1モルのスルホクロリドⅦあたり少なくとも2モルのアンモニア又はアミンⅨを用いて反応を行なうこともできる。この反応においては、1モルのスルホクロリドⅦに対して2~4モルのアンモニア又はアミンⅨを用



いるのが有利であるが、それよりも大過剰な量を用いることもできる。塩基助剤の存在下に操作する場合、1又は2モルのアンモニア又はアミン類を用いて行なうこともでき、その際約1〜6モル当量の塩基助剤が用いられる。塩基助剤としては無機及び有機のヒドロキシド、カーボネート及びハイドロジエンカーボネート、及び無機弱酸及び有機弱酸の塩溶液が適しており、またあらゆる場合において第3級アミン例えばトリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、メチルジシクロヘキシルアミン、エチルジシクロヘキシルアミンなどが特に有利である。この第3級アミンも、同様に、過剰に用いられ、特に溶媒を添加することなく、反応媒質として働くことができる。この反応は発熱的に進行するので、冷却して $-35^{\circ}\sim+60^{\circ}$ で好ましくは $+10^{\circ}\sim+35^{\circ}$ までの温度で操作するのが有利である。反応時間は少なくとも30分かけるのがよく、また反応は遅くとも2日後には止めることができ、その際それ以上反応時間を長くして

も注目するに足る利益は得られない。6〜20時間の反応時間が好ましい。後処理は、場合によりアミンを留去し反応混合物を蒸餾した後、水で釈して行なうのが有利であり、その際化合物Iが難溶性となつて分離してくる。そのようにして製造された化合物Iの $R^4$ 又は $R^5$ が水素原子を意味する場合はなるべくpHを2.5〜8.5に調整するのがよい。化合物Iは水で沈殿させた直後に大抵粘稠油として分離し、またその粘稠油は、特に置換分 $R^1$ 及び $R^2$ が小さな場合、多かれ少なかれ迅速に結晶化する。この結晶化は適当な溶媒例えば水、エーテル、ジイソプロピルエーテル、四塩化炭素、石油エーテル、酢酸n-ブチルエステルなどで数回処理することにより促進することができる。

水を用いて沈殿させた後、化合物Iを適当な溶媒、好ましくは酢酸低級アルキルエステル、例えば酢酸メチルエステル又は酢酸エチルエステルなどを用いて抽出することもできる。その抽出液を適当な乾燥剤例えば硫酸ナトリウム又

は硫酸マグネシウム上で乾燥した後、好ましくはその溶液を減圧下に蒸発させることにより化合物Iを得る。

化合物Iは特に単離及び精製することなく、プロトン酸 $H^+$ で処理することにより相当する酸付加生成物に導くこともできる。

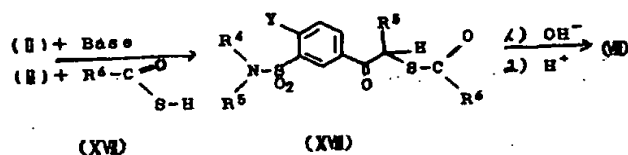
方法c)による場合は、式Ⅲの化合物を溶媒中、式Ⅳの既知化合物と反応させる。溶媒としては、1〜4個の炭素原子を有する低級アルコール及びアルキル部分に1〜4個の炭素原子を有する酢酸の低級アルキルエステル例えば酢酸メチルエステル及び酢酸エチルエステルなどが特に適している。

この反応は一般に $0^{\circ}\sim60^{\circ}$ で好ましくは $15^{\circ}\sim35^{\circ}$ までの温度範囲で行なわれ、その際反応時間は5〜60時間である。この反応に対し特に適切であることが判明したものは、特に、スルファミル基に、 $R^4$ =水素の外に嵩高の有機基 $R^5$ 、例えばシクロオクチル又は第3級ブチルなど有する化合物Ⅲ、又は $R^4$ 及び $R^5$ が各々有機

基を置換分として有するこの種の化合物Ⅲである。

方法d)を実施するには、式Ⅲのメルカプトケトン、水を含むしなない極性不活性溶媒例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル中、式Ⅳのカルボジイミドとモル比1:1で反応させる。 $R^4$ 及び $R^5$ の置換分は、方法c)の場合に好ましいものとして挙げた式Ⅲの化合物にも該当する。この反応は、 $0^{\circ}\sim40^{\circ}$ で、好ましくは $10^{\circ}\sim30^{\circ}$ の温度範囲で行なうことができ、その場合反応時間は1〜20時間かけるのがよい。

方法c)及びd)により用いられる式Ⅲの化合物は各種の方法により入手することができる。例えば式Ⅲの化合物を式ⅤⅦのチオカルボン酸好ましくはチオ酢酸( $R^6=CH_3$ )と共に、当量の塩基例えばKOHの存在下に水性又はアルコール性媒質中で一般式ⅤⅦのチオエステルに導くことができ、これは毎アルカリ性媒質中で加水分解して式Ⅲの化合物となる。

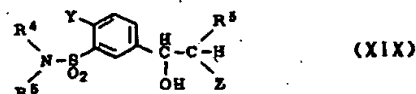


別の可能性として、化合物Ⅱを水酸化アルカリ金属と、不活性溶媒中、例えば水酸化ナトリウム又はカリウムとジメチルホルムアミド中0°~+40°の温度で反応させることもできる。化合物Ⅲに導く方法は文献に記載されている。

方法a)による場合は、一般式Ⅲの化合物を、適切な酸化剤好ましくは活性酸化マンガン(Ⅳ)と共に式Ⅰの化合物又はその酸付加塩に導く。溶媒としては好ましくはハロゲン化炭化水素例えばメチレンクロリド、クロロホルム、テトラクロロエタンなどが用いられ、その酸反応は0°~+40°で、好ましくは20°~30°の温度で、10~60時間にわたって行なわれる。

式Ⅲの化合物を製造するには、式Ⅱ(式中R<sup>4</sup>は好ましくは塩素又は臭素を被わす)のハロゲ

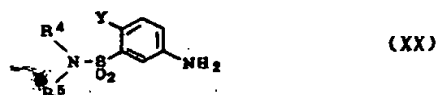
ンケトン例えばArsneimittel-Forsch., 22, 2095(1972)に記載の方法に従つて、適当な還元剤好ましくはメタノール中塩化ナトリウムを用いて0°~25°の温度で式XIX



の化合物へ導く。この化合物XIXはアルキルハロゲン化物として式Ⅲのチオ尿素と反応して式Ⅳのイソチクロニウム塩を生成する。その反応条件は方法a)の条件に相当する。

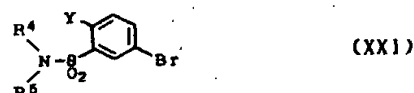
方法b)による場合は、式Ⅲ(式中Yは臭素又は炭素を被わさず、また式中R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は水素又は臭素、各々前述の意味の不活性でプロトン活性のない有機残基を被わす)の化合物を文献記載の式XIIの化合物と反応させる。化合物Ⅳ及びXIIはモル比1:1~1:1.5で、金属有機反応に通常用いられる不活性で水を含有しない溶媒好ましくはエーテル又はテトラヒドロフラン中で反応させる。その際0°~60°の温度範囲

が選択されるが、15°~35°の温度で操作するのが好ましく、また反応時間は1~30時間とするのがよい。その際式Ⅲの溶液へ化合物Ⅳの溶液を滴加して行なうことができるが、逆に行なうのが特に有利であり、その場合は金属有機化合物Ⅳ/モルの溶液を前述の溶媒中の化合物XII 1~1.5モルの溶液へ滴加する。反応終了後、反応生成物を金属有機反応に通常用いられる方法により加水分解するが、その際例えば反応混合物を-5°~+20°の温度で6~8のpH域を維持しつつ塩化アンモニウム飽和水性溶液中に入れる。そのようにして得られた式Ⅰの化合物のそれ以後の後処理は方法b)と同様に行なう。方法c)に用いられる式Ⅲの化合物は、例えば式XX



で表わされる化合物を自体知られた方法でサンマイヤー反応又はその変法によるジアゾ化工

程を経て式XXI



で表わされるブロム誘導体に導くか、又は式XXII



で表わされる化合物のニトロ基に対するメタ位を臭素化し、ニトロ基を還元し、得られたアミノ基をジアゾ化し、メールワイン(Meerwein)法によりスルホクロル化しそして最後に式Ⅳのアミンと反応させることにより製造される。

化合物XXIは最後に、文献記載の方法により、不活性で水を含有しない溶媒例えばテトラヒドロフラン又はジエチルエーテル中で式Ⅳの化合物に導くことができる。方法c)に用いられる式XIIの化合物は大部分文献記載のものであり、また式Ⅳのチオ尿素を一般式XXIII



(式中  $R^3$  は前述の意味を有し、 $R^4$  は水素、メチル又はエチルを被わし、また  $z$  は塩素又は臭素を意味する)

で被わされる  $\alpha$ -ハロゲンカルボン酸又はそのエステルと反応させることにより入手できる

[ R. C. Elderfield 著 Heterocyclic Compounds 第3巻第6/6頁 (John-Wiley & Sons, Inc. 1957年版) 参照 ]。式XIIの文献未記載の化合物は同様な方法により製造できる。

式Iの化合物は適当な溶媒中式H-2の酸と可逆的に反応させることができる。その酸化合物Iは、それが液体であるか又は40℃より本質的に高くない融点を有する限り及び副反応を惹き起こさない限り、純粋な酸へ0°~40℃の温度で加えることができる。しかしながら、溶媒中例えば水又は有機溶媒例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、アルキル部分に1~4個の炭素原子を有する酢酸低級アルキルエステル、アセトニトリル、ニトロメタン、アセトン、メチル-エチル-ケトン等の中で操

特開 昭51- 54555 (11)

作するのが有利であり、その場合1~4個の炭素原子を有する低級アルコールが特に適切である。その酸化合物I/モルあたり1~1.5モルの酸H-2が用いられるが、それよりも多量の酸を用いることもできる。0°~40℃の温度好ましくは10°~35℃の温度で操作するのが好都合である。

水性溶液中で操作する場合に、酸H-2の添加後、一般的に化合物Iは直ちに溶解し、またまれにはあるが相当する酸付加化合物が分離する。溶液が得られる場合には、水を注意深く蒸発させることにより、好ましくは凍結乾燥により、本発明による塩を単離するのが好都合である。有機溶媒中で操作する場合に、酸付加塩は各酸H-2の添加後しばしば難溶性となつて分離する。溶液が得られる場合には、酸付加化合物を場合により予め凍結後、適当な酸剤で分離させる。此酸剤としては同じ目的に対して方法a)に記載した溶媒が適している。

酸付加生成物はまた極めてしばしば粘稠油又

は無定形ガラス様生成物としても極めて高純度で生じる。この無定形生成物は、しばしば場合により40°~80℃に加熱することにより、有機溶媒で処理して結晶化させることができる。結晶化を促進する溶媒としては、特にアルキル部分に1~4個の炭素原子を有する酢酸低級アルキルエステル例えば酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、酢酸n-プロピルエステル、及び低級ジアルキルケトン例えばアセトン又はメチルエチルケトン、低級ジアルキルエーテル例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル又はジn-プロピルエーテル、及びアセトニトリル、ニトロメタン、及び場合によつては低級アルコール例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール又はn-プロパノールなどが適している。

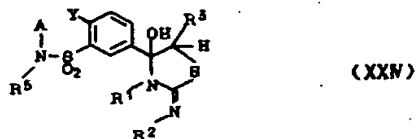
酸付加生成物は適当な溶媒中塩基で処理することにより一般式Iの化合物へ脱プロトンすることができる。塩基としては例えば無機水酸化物例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、

水酸化カリウム、水酸化カルシウム又は水酸化バリウム、炭酸塩又は炭酸水素塩例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム、アンモニア及びアミン例えばトリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピペリジン、メチル-ジシクロヘキシルアミンなどの溶液が挙げられる。

水性媒質中で操作する場合に、遊離の塩基性化合物Iは難溶性となつて分離したる過により又は有機溶媒好ましくは酢酸エチルエステルで抽出することにより分離しそして単離することができる。有機反応媒質としては特に、1~4個の炭素原子を有する低級アルコール好ましくはメタノール及びエタノールが適しているが、酢酸エステル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミドその他の媒質を用いることもできる。化合物Iへの反応は自発的に生起する。反応は-35°~100℃好ましくは0°~35℃で行なわれる。水

と混和し、有機溶媒を用いる場合には、場合により予め反応混合物を濃縮後、水を添加することにより式Ⅰの遊離塩基を析出させる。水と混和し得ない溶媒を用いる場合には、反応後に反応混合物を水洗しそして有機溶媒を場合により予め乾燥後蒸発させるのが有利である。

式Ⅰ（式中 $R^4$ 及び（又は） $R^5$ は水素を意味する）の化合物に少なくとも1モルの充分な強度の塩基を作用すると、脱プロトン下に一般式XXV



（式中、Aはアルカリ金属又はアルカリ土類金属の陽イオンであり、また $R^1 \sim R^5$ 及びYは前述の意味を有する）

で表わされるスルホンアミド塩基が得られる。

塩基としてはアルカリ金属水酸化物及びアルカリ土類金属水酸化物、好ましくはNaOH及び

KOH、アルカリ金属アルコラート及びアルカリ土類金属アルコラート、好ましくは $\text{NaOCH}_3$ 及び $\text{NaOC}_2\text{H}_5$ 、NaH、ナトリウムメチルスルフィニルメチドなどを用いることができる。

溶媒としては水又は極性有機溶媒例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジエチレングリコールジメチルエーテル、アセトニトリルなどが用いられる。

特に式XXVのカリウム塩は著しく水溶性がよい。適当な酸を1モル添加することにより本発明化合物Ⅰが得られるが、その場合酸としては特にアンモニウム塩が有利であることが判明した。

この可逆的酸-塩基反応は化合物Ⅰの精製に利用することができる。更にまた、前記の塩XXVは、アルキル化反応を経てスルホンアミド基が相応に置換された式Ⅰの化合物を製造するのに用いることができる。

アルキル化反応においては、水中好ましくは

前述の極性有機溶媒中で操作し、その場合-20℃～+50℃で好ましくは+15℃～+35℃の温度で3～72時間の間反応させる。このアルキル化反応には一般式 $R^4-X$ （式中 $R^4$ は前述の意味を有し、またXは例えば臭素、イソ、塩素、 $-O-SO_2-CH_3$ 、 $-O-SO_2-OR^4$ 、 $-O-SO_2-C_6H_5$ を表わす）で表わされる通常のアルキル化剤が用いられる。

最も重要な本発明の化合物は一般式Ⅰにおいて置換分が次の意味を有するものである。すなわち、

$R^1$ :メチル、エチル、アリル

$R^2$ :メチル、エチル、アリル、メトキシプロピル

（あるいは $R^1$ 及び $R^2$ は共同してアルキレンを形成してもよい）

$R^3, R^4, R^5$ :水素

Y:塩素、臭素

更に、好ましい化合物としては、式Ⅰにおいて置換分が次の意味を有する化合物が挙げられ

る。すなわち、

$R^1$ :プロピル、イソプロピル

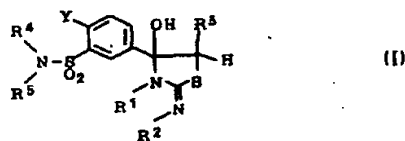
$R^2$ :プロピル、ブチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ベンジル

$R^3, R^4$ :水素

$R^5$ :水素、低級アルキル、ベンジル









Y:塩素、臭素








本発明によれば、実施例に記載の4-(3-スルホアモイル-フエニル)-1,3-チアゾリジン-4-オールの外に例えば次表に掲げた一般式Ⅰ








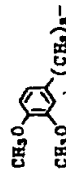
で表わされる化合物又はそれらの酸付加生成物を得ることができる。


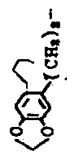







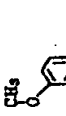








R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Y
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	H	H	H	H	H	Cl
CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	 -CH <sub>2</sub> -	H	H	H	H	H	Cl
CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	 -CH <sub>2</sub> -	H	H	H	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	 -CH <sub>2</sub> -	H	H	H	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	 -CH <sub>2</sub> -	H	H	H	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	 -CH <sub>2</sub> -	H	H	H	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	 -CH <sub>2</sub> -	H	H	H	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	 -CH <sub>2</sub> -	H	H	H	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	 -CH <sub>2</sub> -	H	H	H	H	H	Cl









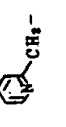

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Y
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	Cl
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH-CH <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	Cl
	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	Cl
	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	Cl
	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	Cl
	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	Cl
	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	Cl
	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	Cl
	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	Cl



















特開 昭51- 54555 (14)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y
CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -		H	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH- 	H	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	 -CH <sub>3</sub> -	H	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	 -CH <sub>3</sub> -	H	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	 -CH <sub>3</sub> -	H	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	H	H	Cl








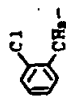
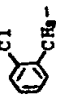



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y
CH <sub>3</sub> -		H	H	H	Cl
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	H	H	Cl
-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		H	H	H	Cl
		H	H	H	Cl
-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		H	H	H	Cl
-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl
-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	Cl
	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	Cl



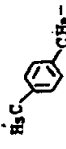
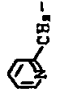
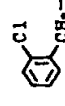
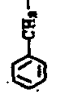
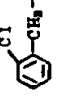
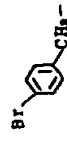
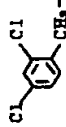
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y
-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		H	H	H	Cl
-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	 -CH <sub>3</sub> -	H	H	H	Cl
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	Cl
-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		H	H	H	Cl
		H	H	H	Cl
	-CH <sub>2</sub> -CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	Cl
-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>		H	H	H	Cl
		H	H	H	Cl

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y
CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	Cl
		H	H	H	Cl
CH <sub>2</sub> =CH-CH-		H	H	H	Cl
CH <sub>2</sub> O-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -		H	H	H	Cl
(H <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> N-		H	H	H	Cl
CH <sub>2</sub> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-		H	H	H	Cl
CH <sub>2</sub> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		H	H	H	Cl
CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	Cl
H <sub>3</sub> C-CH=CH-CH <sub>2</sub> -		H	H	H	Cl


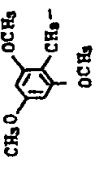
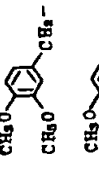

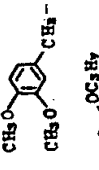
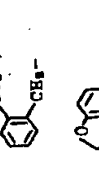
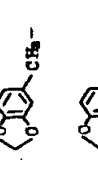
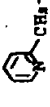
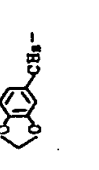
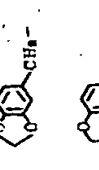
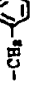
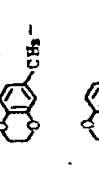

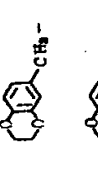
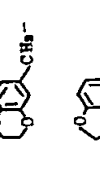

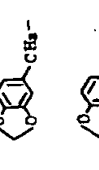
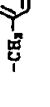
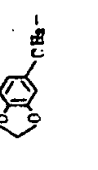
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y
CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	Cl



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y
CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H			H	Cl
CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H			H	Cl
CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H			H	Cl
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -		H		-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl
H <sub>3</sub> C-	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl
H <sub>3</sub> C-	-CH <sub>2</sub> - 	H			H	Cl

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y
H <sub>3</sub> C-		H		-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl
H <sub>3</sub> C-	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -		H		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	Cl
H <sub>3</sub> C-	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>		-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	Cl
	-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	H		-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl
H <sub>3</sub> C-	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H			H	Cl

特開第51-54555(17)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y
CH <sub>3</sub> -		H		H	Cl
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H		H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H		H	Cl
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H		H	Cl
CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H		H	Cl
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y
H <sub>3</sub> C <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H		H	Cl
H <sub>3</sub> C <sub>3</sub> -		H		H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H		H	Cl
CH <sub>3</sub> -	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H		H	Cl
H <sub>3</sub> C <sub>3</sub> -		H		H	Cl

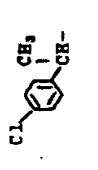
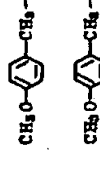

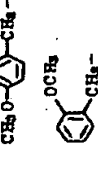

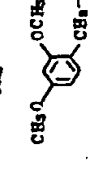
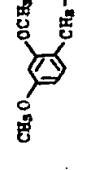

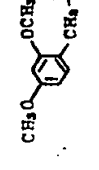
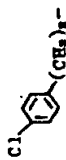
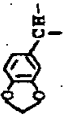

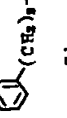

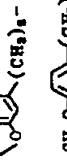
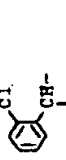
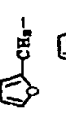
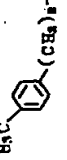
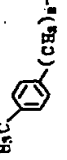
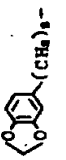
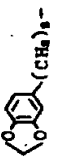
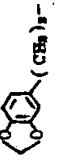
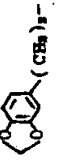


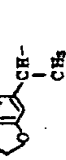
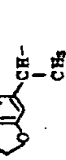




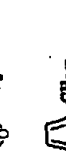
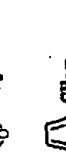


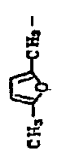
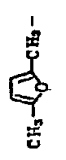






R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y
H <sub>3</sub> C-	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		H	Cl
H <sub>3</sub> C <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H		H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H		H	Cl
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -		H		H	Cl
CH <sub>3</sub> -	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H		H	Cl




























Table 1					Table 2				
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup> Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup> Y
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	H		H Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H		H Cl
CH <sub>3</sub> -		H		H Cl	CH <sub>3</sub> -		H		H Cl
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H		H Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H		H Cl
CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -		H Cl	CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -		H Cl
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H		H Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H		H Cl
CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -		H Cl	CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -		H Cl
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H		H Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H		H Cl
CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -		H Cl	CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -		H Cl
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H		H Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H		H Cl
CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -		H Cl	CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -		H Cl
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H		H Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H		H Cl
CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -		H Cl	CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -		H Cl
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H		H Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H		H Cl
CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -		H Cl	CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -		H Cl
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H		H Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H		H Cl
CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -		H Cl	CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -		H Cl

[illegible]

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Cl
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H	Cl
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	Cl
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	Cl
CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	Cl
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	Cl

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> -	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> -	H	H	Cl
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -		H	CH <sub>3</sub> -	H	H	Cl
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -		H	CH <sub>3</sub> -	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	H	CH <sub>3</sub> -	H	H	Cl
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -		H	CH <sub>3</sub> -	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	CH <sub>3</sub> -	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	CH <sub>3</sub> -	H	H	Cl

特開昭51-54555 (21)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y
H <sub>3</sub> C-	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		H	Cl	CH <sub>3</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl
H <sub>3</sub> C-		H		H	Cl	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H <sub>3</sub> C-CH-CH <sub>3</sub> -   OCH <sub>3</sub>	H	Cl
H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> -	H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> -	H		H	Cl	CH <sub>3</sub> -	(H <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> CH-	H	H <sub>3</sub> C-CH-CH <sub>3</sub> -   OCH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> - 	H		H	Cl	CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> O-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	H	Cl
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	CH <sub>3</sub> =CH-CH <sub>3</sub> -	H	Cl	CH <sub>3</sub> -	 -CH <sub>2</sub> -	H	H <sub>3</sub> CO-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	H	Cl
CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> =CH-CH <sub>3</sub> -	H	Cl	H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> -	H <sub>3</sub> C-CH-CH <sub>3</sub> -   O-CH <sub>3</sub>	H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> -	H <sub>3</sub> CO-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	H	Cl
CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> - 	H	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Cl	H <sub>3</sub> C-CH-CH <sub>3</sub> -	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H <sub>3</sub> C-O-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	H	Cl
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Cl	CH <sub>3</sub> -		H	H <sub>3</sub> C-CH-CH <sub>3</sub> -   OCH <sub>3</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub> -	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Cl	CH <sub>3</sub> -		H	H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> -O-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	H	Cl
CH <sub>3</sub> -		H	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Cl	CH <sub>3</sub> -		H		H	Cl
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-CH <sub>2</sub> - 	H	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H <sub>3</sub> CO-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	H	Cl
CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> - 	H	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Cl	CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		H	Cl
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	 -CH <sub>2</sub> -	H	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Cl	H <sub>3</sub> C-	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H		H	Cl
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Cl	H <sub>3</sub> C-	-CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>3</sub> -   O-CH <sub>3</sub>	H		H	Cl
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub> -   O-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Cl	H <sub>3</sub> C-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H		H	Cl
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Cl	H <sub>3</sub> C-	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		H	Cl
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -		H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Cl	H <sub>3</sub> C-		H		H	Cl
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> =CH-CH <sub>3</sub> -	H	CH <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Cl	H <sub>3</sub> C-	 -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -		H	Cl
CH <sub>3</sub> -	 -CH <sub>2</sub> -	H	CH <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Cl	H <sub>3</sub> C-	CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub> -   OCH <sub>3</sub>	H		H	Cl









[illegible]

[illegible]



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> -	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	-CH <sub>2</sub> - 	H	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	H	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> -	CH <sub>2</sub> - 	H	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> -	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl
CH <sub>3</sub> -	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H	Cl
CH <sub>3</sub> -	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Br

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	Br

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y
CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl
CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>   OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>   O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	Cl

特開第51-54555(28)

本発明による生成物は価値ある医薬であり、その極めて良好な利尿作用及び塩酸分泌作用を特徴としている。

いくつかの特許明細書には4-アブリール-1、5-チアソリジン-6-オール誘導体の食欲減退作用、中枢神経系刺激作用及び利尿作用が記載されているが（西ドイツ公開特許公報第1,938,674号明細書及び米国特許第2,671,534号明細書参照）、そこでは、芳香族にスルホンアミド基を有しない化合物が扱われており、またそれらの利尿作用はチアソリジン環の特異的置換分に大きく依存している。従つて、本発明による新規化合物がこの特異的置換分には依存せず、ベンゼン環の3位にスルホンアミド基を導入することにより塩酸分泌作用を有し、しかもこの作用が前記既知のチアソリジン誘導体よりも質的にも量的にも明らかにすぐれていることは驚くべきである。更にまた、あまり強ましくない食欲減退作用及び中枢神経系刺激作用ははるかに抑えられる。

本発明による新規生成物の塩類排泄作用を50  
mg/日(経口)の位投薬量でラットを用いて  
測定した。その際、本発明化合物の作用は、チ  
アジド系市販品例えばハイドロクロルチアジド  
(Hydrochlorothiazid)及びクロルサリドン  
(Chlorthalidon)などの塩類排泄作用よりも  
すぐれている。更にまた、本発明による新規化  
合物は、僅少クロルサリドンに匹敵する長期持  
続性作用時間をも特徴としている。従つて本発  
明による新規化合物は特に人間の高血圧状態の  
処置に適しており、その場合現在一般に行われ  
ているように、場合により抗高血圧剤と組み合  
わせることができる。

本発明による新規化合物の治療用製剤として  
は、就中、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、坐剤及  
び非経口投与用(静脈内、皮下及び筋肉内投与  
用)アンプルなどが挙げられる。本発明による  
生成物は、これらの製剤中に、その賦性加生成  
物として含まれているのが好ましい。治療用  
単位投薬量は錠剤/個あたり5~500mg、好まし

くは10~100mgである。特開昭51-54555(29)

これらの製剤は、特に高血圧の処置の際には  
通の充てん剤及び担体の外に、更に抗高血圧  
剤例えばレセルピン、ヒドララジン(Hydralazin)、  
グアネチン、 $\alpha$ -メチルドーパ又はクロニジ  
ン(Clonidin)などを含有できる。

更にまた、カリウム保留剤例えばアルドステ  
ロン拮抗剤例えばスピロノラクトン又はブソイ  
ドアルドステロン拮抗剤例えばトリアムテレン  
(Triamteron)又はアミロリド(Amilorid)  
などとの治療用組み合わせ製剤も重要である。  
更にまた各種の使用剤型例えば糖衣錠、錠剤、  
発泡錠、シロップ剤などの剤型の $K^+$ -置換剤  
( $K^+$ -Substitution)が挙げられる。

以下の実施例において、実施例の融点及び分  
解点は補正されていない。紫外スペクトルはKBr  
で測定し、記載のIR分光分析データはルーチ  
ンスペクトルからとり同様に補正しなかつた。

#### 実施例 1

4-(4-クロロ-3'-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-  
チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

a) 47gの4'-クロロ-3'-スルファモイ  
ルアセトフェノンを50mlの酢酸エチルエステ  
ルに懸濁し、そして明らかに混合物が褐色に呈  
色するまで臭素3.2gの溶液を滴加し、混合する。  
次いで変色するまで約60~70℃に加温し  
(場合により4.8g臭化水素酸を滴加)、冷却  
し、そして残りの量の前記臭素溶液を直温でか  
くはん下に滴加する。溶液を留去後融点169  
℃(ローブタノールから)の2-ブロモ-4'-  
クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノンが  
得られる。

b) その残留物を、2-ブロモ-4'-クロロ  
-3'-スルファモイルアセトフェノンを特に単離する  
ことなく、アセトン70mlに溶解し、そして  
2/8の1,3-ジメチルチオ尿素と混合する。  
しばらくの後4-(4-クロロ-3'-スルファ

モイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイ  
ミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水  
素酸塩が油状に分離し、またその反応混合物を  
40℃に加温すると無色結晶が結晶する。融点  
218~219℃(分解)。

#### 実施例 2

4-(4-クロロ-3'-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-  
チアゾリジン-4-オール

a) 51gの4'-クロロ-3'-クロロスルホ  
ニルアセトフェノンを実施例1a)と同様に酢  
酸エチル中臭素3.2gと反応させて2-ブロ  
モ-4'-クロロスルホニルアセトフェノン(融  
点111℃、クロロホルムから結晶化、 $n_D^{20}$   
1.700 $cm^{-1}$ )としそしてこれを実施例1b)と同  
様にアセトン50ml中1,3-ジメチルチオ尿素  
2/8と反応させる。30分間30~35℃で  
かくはんし、10℃に冷却しそして4-(4-  
クロロ-3'-クロロスルホニルフェニル)-3-  
メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリ

ジーン-4-オール臭化水素酸塩を採取する。無色結晶、融点163℃(分解)。

b) 44gの4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩をかくはん下に少量ずつ30mlの85%メタノール性アンモニア溶液へ加える。一夜室温に放置し、4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールの沈殿を別し、そして更に水で数回洗う。無色結晶、融点188℃(分解)、 $\eta_{inh}$  1.620 dl<sup>-1</sup>。

c) 10gの微粉砕4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を500mlの水へ50℃でかくはん下に溶解し、1000mlの飽和重炭酸ナトリウム溶液と混合しそして3時間5~10℃で激しくかくはんし、4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチ

ルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールを別しそして数回水洗する。融点187-188℃(分解)。

#### 実施例 3

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 20gの4'-クロロ-3'-スルファモイル-ジアゾアセトフェノンと冷却及びかくはん下に少量ずつ、200mlのジエチレングリコールジメチルエーテルから成る混合物に加える。2,4'-ジクロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン(融点179℃)を1/2の水水で沈殿させる。

3.3gの2,4'-ジクロロ-3'-スルファモイルアセトフェノンをメタノール35mlに懸濁し、そして2/3の1,3-ジメチルチオ尿素と混合する。30分間40℃でかくはんし、5℃に冷却しそして4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミ

ノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩を別する。

b) 3gの4'-クロロ-3'-スルファモイル-2-ヒドロキシアセトフェノンを30mlのチオニルクロリド中2時間室温冷却器の下に煮沸しそしてそのチオニルクロリドを留去する。その残留物を20mlの80%メタノールで冷却下に処理し(激しい反応)、その溶液を減圧留去し、残留物を、2,4'-ジクロロ-3'-スルファモイルアセトフェノンを単離せずにアセトン、20ml中1.7gの1,3-ジメチルチオ尿素と実施例3a)と同様に反応させる。

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩が沈殿として析出し、これを別する。

c) 10gの4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールをエタノール50mlに懸濁し、そしてかくはん及び

氷冷下に指示薬試験紙に対し強酸性反応を示すまで15%エタノール性塩酸溶液を逐次添加するが、その反応温度は30℃を超えるべきでない。しばらく混合物を清澄化した後4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩が分離する。更に10分かくはんし、30mlの酢酸エステルと混合し更に15分室温でかくはんし、そして結晶を別する。無色結晶、融点210℃(分解)。

#### 実施例 4

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールポートルエンスルホネート

エタノール10mlに懸濁した1.3gの4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールを1/5のポートルエンスルホン酸と混合する。その透明な溶液を60mlのジ

イソプロピルエーテルに注ぎこして得られ、油状物をジエチルエーテル下に結晶化させる。無色生成物、 $74^{\circ}\text{C}$ より分解。

#### 実施例 5

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールメタンスルホネート 1.5g の 4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールをエタノール 10cc 中で 0.5g のメタンスルホン酸と反応させ、そして無色結晶を 3 時間かくはん後、別する。融点  $168^{\circ}\text{C}$  (分解)。

#### 実施例 6

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールアミドスルホネート エタノール 70cc 中の 4.5g の 4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-

ノ-1,3-チアゾリジン-4-オールをエタノール 10cc 中、0.7g の乳酸と混合し、室温で 3 時間かくはんし、そしてジイソプロピルエーテルで沈殿させる。溶液を傾瀉除去後、油状物を水に溶解し、そして凍結乾燥にかける。無色無定形固体、 $120^{\circ}\text{C}$ より分解、 $\bar{v}_{\text{OH}} = 1630\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 7

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールマレイネート

1.5g の 4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールをエタノール 10cc 中 0.7g のマレイン酸と共に室温で 1 時間かくはんし、目的とする塩を 50cc のジイソプロピルエーテルで沈殿させ、そして新鮮なジイソプロピルエーテル/酢酸エステル下に結晶化させる。無色結晶、融点  $167^{\circ}\text{C}$  (分解)。

#### 実施例 10

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-4-(4-ク

-4-オールと 1.5g の重粉砕アミドスルホン酸とから、 $50^{\circ}\text{C}$ で 1 時間、次いで室温で 10 時間かくはん後、目的とする塩が融点  $171^{\circ}\text{C}$  の無色結晶として得られる。

#### 実施例 7

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールホルメート

実施例 5 に記載された方法と同様に 1.5g の 4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール及び 0.25g の蟻酸から目的とするホルメートが融点  $154^{\circ}\text{C}$  (分解) の無色結晶として得られる。

#### 実施例 8

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールラクトート

1.5g の 4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイ

ノ-1,3-チアゾリジン-4-オールシトレート

1.5g の 4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールを実施例 8 に記載の方法と同様に 1g の重粉砕くえん酸と反応させ、そして処理する。無色無定形固体、 $180^{\circ}\text{C}$ から分解、 $\bar{v}_{\text{OH}} = 1620\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 11

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールサリテレート

1.5g の 4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールを実施例 8 に記載の方法と同様に 0.7g のサリチル酸と反応させ、そして後処理する。無色無定形固体、 $151^{\circ}\text{C}$ より分解、 $\bar{v}_{\text{OH}} = 1620\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 12

3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4-ク

クロ-3-スルファモイルフェニル)-1,3-  
チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

628の2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スル  
ファモイルアセトフェノンをメタノール40ml  
中228の微粉砕1,3-ジエチル-チオ尿素と  
混合し、10分間40℃及び3時間室温でかく  
はんしそしてジエチルエーテルの添加により塩  
を沈殿させる。母液を傾瀉除去後油状生成物を  
30-40℃の湿ジソプロピルエーテル下に  
結晶化させる。無色結晶、融点203℃(分解)。  
実施例 13

3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4-ク  
ロロ-3-スルファモイルフェニル)-1,3-  
チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 528の2,4'-ジクロロ-3'-スルファ  
モイルアセトフェノンを実施例12に記載した  
方法と同様にして反応させ、目的生成物をジエ  
チルエーテルで沈殿させそして酢酸エチルエ  
ステル下に結晶化させる。メタノール/部(活性  
炭)及び酢酸エチルエステルから再沈殿させる

ことにより無色結晶が得られ。融点177℃  
(分解)。

b) 178の3-エチル-2-エチルイミノ  
-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェ  
ニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化  
水素酸塩をメタノール100mlに懸濁しそして  
10mlのトリエチルアミンを添加後短時間加熱  
煮沸させる。母液を減圧留去し、残留物を150  
mlの水と混合しそして200mlの酢酸エチルエ  
ステルで抽出する。その有機相を硫酸ナトリウ  
ム上で乾燥後母液を減圧留去する。残留物を  
100mlのアセトンに溶解し、15mlエタノ  
ール性80℃で酸性としそして目的生成物の油状沈  
殿を40℃の湿アセトン下に結晶化させる。融  
点177℃(分解)。

実施例 14

3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4-ク  
ロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メ  
チル-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水  
素酸塩

468の4'-クロロ-3'-スルファモイル-  
プロピオフェノンを実施例(a)に記載の方法と  
同様にして100mlの臭素と反応させそして母液を  
減圧留去する。油状残留物として残る2-ブロ  
モ-4'-クロロ-3'-スルファモイルプロピオ  
フェノンを特に精製操作することなく50mlの  
エタノールに溶解し、268の1,3-ジエチル  
チオ尿素を添加後2時間室温でかくはんし、そ  
して一夜放置する。次いで目的生成物をエーテ  
ルで析出させ、母液を傾瀉除去し、油状残留物  
を水に溶解しそして凍結乾燥にかける。無色無  
定形固体、140℃より分解、 $\bar{M}_{0.5}$  16100。  
実施例 15

3-エチル-4-(4-クロロ-3-スルファ  
モイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイ  
ミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水  
素酸塩

a) 618の4'-クロロ-3'-スルファモイ  
ル-プロピオフェノンを100mlの酢酸エチルエ  
ステル中5858の臭素と実施例(a)に記載の

方法と同様に反応させ、母液を減圧留去しそ  
して油状残留物として残る3-ブロモ-4'-ク  
ロロ-3'-スルファモイル-プロピオフェノンを少  
量のジソプロピルエーテル下に結晶化させる。  
融点59℃。

b) 568の2-ブロモ-4'-クロロ-3'-  
スルファモイル-プロピオフェノン及び178の  
1,3-ジメチルチオ尿素を50mlのメタノール  
中10分間40℃に加熱しそして更に2時間室  
温でかくはんする。ジソプロピルエーテルの  
添加により沈殿させそして油状に残留する目的  
生成物をジエチルエーテル下に結晶化させる。  
無色固体、98℃より分解、 $\bar{M}_{0.5}$  16200。  
実施例 16

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェ  
ニル)-3-プロピル-2-プロピルイミノ-1,  
3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

538の2,4'-ジクロロ-3'-スルファモイ  
ルアセトフェノン及び328の微粉砕1,3-ジ  
プロピルチオ尿素を45mlのメタノール中5分



間30℃に加熱しそして更に30分間室温でかくはんする。その反応混合物を120℃のジエチルエーテルに注いだ後目的生成物が粘稠塊として得られ、これはエーテル下に穏やかに加熱すると速かに結晶化する。無色固体、融点175℃(分解)。

#### 実施例 17

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-イソプロピルイミノ-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩 618の2-プロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノンを248の1-メチル-3-イソプロピルチオ尿素と共にアセトン30ml中10分間40℃に加熱し、分離する油状物を摩擦して結晶化させ、そして結晶懸濁液を1時間室温でかくはんする。無色固体、融点173℃(分解)。

#### 実施例 18

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-イソプロピルイミノ-3-メチル-

プロピルイミノ-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール68から成る溶液を、15%エタノール性塩酸の滴加により酸性に調節する。摩擦して結晶化させ、0℃で一晩放置しそして結晶を分別する。無色固体、融点186℃(分解)。

#### 実施例 20

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-イソプロピル-2-イソプロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩 528の2,4'-ジクロロ-3-スルファモイルアセトフェノンを実施例12に記載の方法と同様にして、528の1,3-ジイソプロピルチオ尿素と反応させそして後処理する。無色固体、融点191℃(分解)。

#### 実施例 21

3-ロ-ブチル-2-ロ-ブチルイミノ-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

1,3-チアゾリジン-4-オール

78の微粉砕4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-イソプロピルイミノ-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を40℃の温水80mlに溶解しそして、飽和重炭酸ナトリウム溶液60ml及水100mlから成る混合物へ添加後40℃で30分かしくはんする。室温で冷却後200mlのジエチルエーテルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥しそして溶液を減圧留去する。残留物を40mlのジイソプロピルエーテルに溶解しそして目的生成物を200mlのかくはんされた石油エーテルに注ぐことにより析出させる。無色固体、110℃より分解、 $\eta_{inh} 1.610 dl/g$ 。

#### 実施例 19

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-イソプロピルイミノ-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

酢酸エチルエステル30ml中4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-イソ

628の2-プロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノンを実施例12に記載の方法と同様にして388の1,3-ジ-ロ-ブチルチオ尿素と反応させ、そして目的生成物をジイソプロピルエーテルで沈殿させる。無色無定形固体、100℃より分解、 $\eta_{inh} 1.613 dl/g$ 。

#### 実施例 22

3-ロ-ブチル-2-ロ-ブチルイミノ-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

528の2,4'-ジクロロ-3'-スルファモイルアセトフェノンを実施例12に記載の方法と同様にして388の1,3-ジ-ロ-ブチルチオ尿素と反応させそして目的生成物をジイソプロピルエーテルで沈殿させる。無色結晶性固体、融点164℃(分解)。

#### 実施例 23

3-エチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-イソプロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

628の2-ブロモ-4-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び2928の1-エチル-3-イソプロピルチオ尿素を40mlのアセトン中15分間40℃に加熱し、次いで更に3時間室温でかくはんしそして結晶を析出する。無色結晶性固体、融点188℃(分解)。

#### 実施例 24

3-エチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-イソプロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

538の3-エチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-イソプロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を30mlの熱水に溶解しそして50mlの酢酸エチルエステル及び20mlの飽和水性重炭酸ナトリウム溶液から成るかくはん混合物に添加する。その有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥しそして溶液を減圧留去する。油状物として残る3-エチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-イソ

プロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールを次に5mlのエタノールに溶解しそして冷却下に15mlエタノール性塩酸と滴加混合しそして目的生成物をジイソプロピルエーテルの添加により析出させる。無色結晶性固体、融点175℃(分解)。

#### 実施例 25

3-第2級ブチル-2-第2級ブチルイミノ-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

538の2,4'-ジクロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び388の1,3-ジ第2級ブチルチオ尿素を実施例16に記載の方法と同様にして反応させ、その反応混合物を40mlのジエチルエーテル及び120mlの酢酸エチルエステルから成る溶液へ添加しそして無色結晶性の目的生成物を室温で4時間かくはん後析出する。融点186℃(分解)。

#### 実施例 26

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-イソブチルイミノ-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール

538の2,4'-ジクロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び388の1,3-ジイソブチルチオ尿素を実施例16に記載の方法と同様にして反応させそして実施例25と同様にして後処理する。無色結晶性目的生成物、融点176℃(分解)。

538の2,4'-ジクロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び388の1,3-ジイソブチルチオ尿素を実施例16に記載の方法と同様にして反応させそして実施例25と同様にして後処理する。無色結晶性目的生成物、融点176℃(分解)。

#### 実施例 27

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-イソブチルイミノ-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

628の4-クロロ-3'-スルファモイル-2-ブロモアセトフェノン及び308の1-イソブチル-3-メチルチオ尿素を実施例23に記載の方法と同様にして反応させそして無色目的生成物を200mlのジエチルエーテルで沈殿させる。122℃より分解、 $\bar{\nu}_{\text{max}}$  1620 $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 28

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-第2級ブチルイミノ-4-(4-クロロ-

3-チアゾリジン-4-オール

88の4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-イソブチルイミノ-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を30mlの水に溶解しそして目的生成物を20mlのかくはんされた飽和炭酸ナトリウム溶液に注ぐことにより析出させる。無色無定形固体、 $\bar{\nu}_{\text{max}}$  1615 $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 29

2-第2級ブチルイミノ-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

478の2-ブロモ-4-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び2198の1-第2級ブチル-3-メチルチオ尿素を実施例23に記載の方法と同様にして反応させそして結晶を析出する。融点163℃(分解)。

#### 実施例 30

2-第2級ブチルイミノ-4-(4-クロロ-

3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-  
1,3-チアゾリジン-4-オール

6.2.8の4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-第2級ブチルイミノ-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素塩を実施例2.8に記載の方法と同様にして反応させる。無色固体、99℃より分解、 $\bar{\nu}_{\text{C=O}}$  1610 $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 3.1

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3- $\alpha$ -ヘキシル-2- $\alpha$ -ヘキシルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

5.2.8の2,4'-ジクロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び6.2.8の1,3-ジ- $\alpha$ -ヘキシルチオ尿素を実施例1.2に記載の方法と同様にして反応させ、目的生成物をジエチルエーテルで沈殿させそしてその残留油状物をシクロヘキサン処理する。無色無定形固体、7.5℃より分解、 $\bar{\nu}_{\text{C=O}}$  1615 $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 3.2

(分解)。

#### 実施例 3.4

3-アリル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-シクロプロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

6.2.8の2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び5.1.8の1-アリル-3-シクロプロピルチオ尿素を実施例1.2に記載の方法と同様にして反応させそして後処理する。無色無定形固体、90℃より分解、 $\bar{\nu}_{\text{C=O}}$  1600 $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 3.5

3-アリル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-シクロプロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール

6.2.8の3-アリル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-シクロプロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を実施例2.8に記載の方法と同様

3-アリル-2-アリルイミノ-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

5.2.8の2,4'-ジクロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び5.2.8の1,3-ジアリルチオ尿素を実施例1.2に記載の方法と同様にして反応させ、目的生成物をジイソプロピルエーテルで沈殿させそして得られる油状物をジエチルエーテル/酢酸エチルエステル(1:1)下に結晶化させる。無色固体、融点13.8℃(分解)。

#### 実施例 3.3

3-アリル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-イソプロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

6.2.8の2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び5.1.6.8の1-アリル-3-イソプロピルチオ尿素を実施例2.3に記載の方法と同様にして反応させそして無色結晶性目的生成物を分別する。融点18.0℃

にして反応させる。無色結晶性固体、融点40℃(分解)。

#### 実施例 3.6

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-シクロプロピルイミノ-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

4.1.3.8の2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノンを実施例2.3に記載の方法と同様にして1.9.3.8の1-シクロプロピル-3-メチルチオ尿素と反応させそして油状沈殿をジイソプロピルエーテル下に結晶化させる。無色結晶性固体、融点20.4℃(分解)。

#### 実施例 3.7

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-シクロペンチルメチルイミノ-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

4.7.8の2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノンを実施例2.3に記載

の方法と同様にして268の1-シクロペンチルメチル-3-メチルチオ尿素と反応させして無色結晶性目的生成物を分別する。融点189℃(分解)。

## 実施例 38

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-シクロペンチルメチルイミノ-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール

68の4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-シクロペンチルメチルイミノ-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を実施例20に記載の方法と同様にして重炭酸ナトリウムと反応させる。無色固体、115℃より分解、 $\bar{\nu}_{\text{OH}} = 1615 \text{ cm}^{-1}$ 。

## 実施例 39

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-シクロヘキシルイミノ-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

478の2-ブromo-4'-クロロ-3'-スル

528の2,4'-ジクロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び318の1,3-ジシクロプロピルチオ尿素を実施例12に記載の方法と同様にして反応させして目的物の無色結晶性沈殿を分別する。融点208℃(分解)。

## 実施例 42

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-シクロヘキシル-2-シクロヘキシルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

528の2,4'-ジクロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び488の1,3-ジシクロヘキシルチオ尿素を実施例12に記載の方法と同様にして反応させ、目的生成物を200mlのジエチルエーテルで沈殿させして油状物を溶媒の揮発除去後ジエチルエーテル下に結晶化させる。無色結晶性固体、融点177℃(アセトニトリルから)。

## 実施例 43

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-シクロオクタチル-2-シクロオクテ

フアモイルアセトフェノンを実施例23に記載の方法と同様にして268の1-シクロヘキシル-3-メチルチオ尿素と反応させして無色結晶性目的生成物を分別する。融点178℃(分解)。

## 実施例 40

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-シクロヘキシルイミノ-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール

68の4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-シクロヘキシルイミノ-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を実施例28に記載の方法と同様に反応させる。無色固体、106℃より分解、 $\bar{\nu}_{\text{OH}} = 1610 \text{ cm}^{-1}$ 。

## 実施例 41

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-シクロプロピル-2-シクロプロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

ル)-3-シクロオクタチル-2-シクロオクテ

528の2,4'-ジクロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び588の1,3-ジシクロオクタチルチオ尿素を実施例12に記載の方法と同様にして反応させして実施例42に記載の方法と同様にして後処理する。無色固体、118℃より分解、 $\bar{\nu}_{\text{OH}} = 1600 \text{ cm}^{-1}$ 。

## 実施例 44

3-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラヒドロイミダゾ[2,1-b]チアゾール臭化水素酸塩

628の2-ブromo-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び28の微粉砕2-イミダゾリジンチオンを実施例12に記載の方法と同様にして反応させして目的生成物の結晶性沈殿を分別する。無色固体、100℃より分解、 $\bar{\nu}_{\text{OH}} = 1590 \text{ cm}^{-1}$ 。

## 実施例 45

3-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3,6,7-テトラヒドロ-5H-テアゾロ(3,2-a)ピリミジン臭化水素酸塩

4.2gの2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び2.4gの微粉砕3,4,5,6-テトラヒドロ-3-ピリミジンテオールを実施例12に記載の方法と同様にして反応させ、その反応混合物を400mlの酢酸エステルに注ぎそして目的生成物の油状沈殿を30-60℃に加熱することにより結晶化させる。無色結晶性固体、融点330-333℃(210-220℃で水分離)。

#### 実施例 46

3-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3,6,7-テトラヒドロ-5H-テアゾロ(3,2-a)ピリミジン塩酸塩

4.2gの2,4'-ジクロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び2.4gの微粉砕3,4,5,6

-テトラヒドロ-2-ピリミジンテオールを、実施例12に記載の方法と同様にして反応させ、その反応混合物を300mlのジエチルエーテルで沈殿させ、母液を傾流除去しそして油状目的生成物を加温酢酸エチルエステル下に結晶化させる。無色結晶性固体、融点180℃(分解)。

#### 実施例 47

3-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-6,6-ジメチル-3-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラヒドロ-1,2,4-三iazol(3,1-b)テアゾール臭化水素酸塩

3.1gの2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び1.3gの4,4-ジメチル-2-1,2,4-三iazolリジンテオンを、実施例12に記載の方法と同様にして15mlのメタノール中で反応させる。70mlのジエチルエーテルで析出させ、その油状沈殿を酢酸エチルエステル下に40-50℃で結晶化させる。無色結晶性固体、融点164℃(分解)。

#### 実施例 48

3-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-5H-テアゾロ(3,2-b)キナゾリン

3gの3-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-5H-テアゾロ(3,2-b)キナゾリン臭化水素酸塩を、実施例20に記載の方法と同様にして水性重炭酸ナトリウム懸液で処理しそして無色結晶を分別する。融点181℃(分解)(水/メタノールから)。

#### 実施例 49

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-(2-クロロベンジルイミノ)-3-メチル-1,3-テアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

4.7gの2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び3.1gの1-(2-クロロベンジル)-3-メチルテオ尿素を、実施例23に記載の方法と同様にして反応させ、そして結晶性目的生成物を分別す。無色結晶

性固体、融点182℃(分解)。

#### 実施例 50

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-(2-クロロベンジルイミノ)-3-メチル-1,3-テアゾリジン-4-オール

6gの4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-(2-クロロベンジルイミノ)-3-メチル-1,3-テアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を、実施例20に記載の方法と同様にして反応させる。無色固体、114℃より分解、 $\eta_{inh}$  1.615 dl/g。

#### 実施例 51

2-ベンジルイミノ-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-1,3-テアゾリジン-4-オール

4.7gの2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び2.7gの1-ベンジル-3-メチルテオ尿素を、実施例23に記載の方法と同様にして反応させ、そしてその反応混合物をかくはん下に200mlのジエチルエ

4-(4-クロロ-3-スルファセイルフェニル)-

478 の 2-プロモ-4'-クロロ-3'-スル  
フアミルアセトフェノン及び 248 の 1,1-  
ジメチル-4-インプロピルチオセミカルバジ  
ドを実施例 23 に記載の方法と同様にして反応  
させ、結晶性目的生成物を分別する。無色  
結晶、融点 189°C (分解)。

478の2-プロモ-4'-クロロ-3'-スル  
 ファモイルアセトフェノン及び38の4-シタ  
 ロヘキシル-1,1-ジメチルチオセミカルバジ  
 ドを実施例23に記載の方法と同様にして反応  
 させる。次いで4-(4-クロロ-3'-スル

478の3-ブromo-4'-クロロ-3'-スル  
フアモイルアセトフェノン及び2558の1-  
(3-フリルメチル)-3-メチルチオ炭素を  
実施例253に記載の方法と同様にして反応させ

そして目的生成物を100mlのジエチルエーテルの添加により析出させる。無色結晶性固体、融点168℃(分解)。

#### 実施例 58

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(2-メトキシプロピルイミノ)-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

478の2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び279の1-メチル-3-(2-メトキシプロピル)-チオ尿素を実施例23に記載の方法と同様にして反応させ、そして結晶性目的生成物を分別する。無色結晶性固体、融点167℃(分解)。

#### 実施例 59

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(2-メトキシプロピルイミノ)-1,3-チアゾリジン-4-オール  
58の4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(2-メトキ

シプロピルイミノ)-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を実施例18に記載の方法と同様にして反応させ、そして目的生成物を150mlの酢酸エチルエステルで抽出する。その有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥後ろ液を減圧留去し、その固体残留物を40mlのジシプロピルエーテルと混合し、そして無色結晶を分別する。融点149℃(分解)。

#### 実施例 60

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(2-ピリジルメチルイミノ)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

528の2,4'-ジクロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び358の1-メチル-3-(2-ピリジルメチル)-チオ尿素を実施例13に記載の方法と同様にして反応させ、そして目的生成物をかくはん下に400mlの酢酸エチルエステルで沈殿させる。無色結晶、融点152℃(分解)、 $\bar{\nu}_{\text{OH}}$  1620 $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 61

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3-ピリジルメチルイミノ)-1,3-チアゾリジン-4-オール

478の2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び279の1-メチル-3-(3-ピリジルメチル)-チオ尿素を実施例23に記載の方法と同様にして反応させると、4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-(3-ピリジルメチルイミノ)-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩が無色吸湿性結晶として分離する。この物質を速かに分別し、それを30mlの飽和重炭酸ナトリウム溶液にかくはん下に添加し、そして目的生成物をろ液により結晶化させる。明黄色結晶、融点184℃(分解)。

#### 実施例 62

3-アリル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-(3-ピリジルメチルイミノ)-1,3-チアゾリジン-4-オール臭

#### 化水素酸塩

478の2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び38の1-アリル-3-(3-ピリジルメチル)-チオ尿素を実施例23に記載の方法と同様にして反応させ、そして目的生成物を分別する。無色固体、82℃より分解、 $\bar{\nu}_{\text{OH}}$  1603 $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 63

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-シクロヘキシル-2-(ピリジルメチルイミノ)-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

478の2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び378の1-シクロヘキシル-3-(3-ピリジルメチル)-チオ尿素を実施例23に記載の方法と同様にして反応させる。目的生成物はまず油状物として分離するが直ちに数時間かくはん後結晶化する。無色結晶、融点140℃、163℃より分解、 $\bar{\nu}_{\text{OH}}$  1600 $\text{cm}^{-1}$ 。

## 実施例 64

4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-シクロヘキシル-2-(2-ピリジルメチルイミノ)-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

478の2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び3758の1-シクロヘキシル-3-(2-ピリジルメチル)-チオ尿素を実施例23に記載の方法と同様にして反応させ、そして結晶を分別する。無色固体、融点24.7℃(分解)。

## 実施例 65

3-エチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-(2-ピリジルメチルイミノ)-1,3-チアゾリジン-4-オール

478の2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び38の1-エチル-3-(2-ピリジルメチル)-チオ尿素を実施例23に記載の方法と同様にして反応させ、そしてその反応混合物を150℃のジエチルエ

ル。融点13.8℃(分解)。

b) 4'-プロモ-3'-スルファモイル-2-クロロアセトフェノン

次に記載する操作手順においては、N-エトロン-N-メチル尿素及びジアゾメタンの取り扱いの際に知られている注意策が守られる。

268の用時調製したN-エトロン-N-メチル尿素を0~5℃で200mlのジエチルエーテル(又はジイソプロピルエーテル)及び80mlの40%水性水酸化カリウム溶液から成るかくはんされた2相混合物に少量ずつ添加し、氷冷エーテル性ジアゾメタン溶液を分液漏斗で分離し、そして少量の固体水酸化カリウム上で-10℃で3時間乾燥する。ジエチルエーテル(又はジイソプロピルエーテル)中のジアゾメタンの乾燥溶液を、かくはん装置、内部温度計及びKOH乾燥管を備えた500ml容3頸フラスコ中で-5℃~-10℃に冷却する。次いで40mlの、水を含まない酢酸エチルエステル中4'-プロモ-3'-スルファモイルベンゾイルタ

ーテルと混合する。結晶として分離する微細性の3-エチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-(2-ピリジルメチルイミノ)-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を速かに分別し、50℃の水に溶解し、そして実施例23に記載の方法と同様にして目的物に導く。無色固体、13.5℃より分解、 $\eta_{inh} = 1.6/300^{-1}$ 。

## 実施例 66

3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4-<sup>3</sup>プロモ<sup>3</sup>スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 4'-プロモ-3'-スルファモイルベンゾイルクロリド

108の4'-プロモ-3'-スルファモイル安息香酸を、80℃のチオニルクロリド及び50℃のジオキサンから成る混合物中HOL発生を止むまで逆流冷却器の下に煮沸する。次いでその反応混合物を減圧下に40℃まで濃縮し、200℃の石油エーテルと混合し、そして結晶を分別す

ロリド/688の懸濁液を少量ずつ添加するが、その際反応混合物の温度は+5℃を超えるべきでない。4'-プロモ-3'-スルファモイルベンゾイルクロリドの添加後更に10分間+5℃でかくはんし、そして4'-プロモ-3'-スルファモイル-ジアゾアセトフェノンの明黄色結晶性沈殿を分別する。そのようにして得られた4'-プロモ-3'-スルファモイル-ジアゾアセトフェノンを特に精製することなく、30mlのジエチレングリコールジメチルエーテル及び20mlの濃HOL(37%)から成るかくはんされた0℃に冷却された混合物へ少量ずつ添加する。鹽素発生終了後更に10分間0℃でかくはんし、次いで150mlの水と混合し、そして0℃で1時間放置後4'-プロモ-3'-スルファモイル-2-クロロアセトフェノンの結晶性沈殿を分別する。無色結晶、融点13.2℃。

b) 3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4'-プロモ-3'-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩



468の4'-プロモ-3'-スルファモイル-2-クロロアセトフェノン及び1.88の微粉砕1,3-ジエチルチオ尿素を実施例12に記載の方法と同様にして反応させそして後処理する。無色固体、103℃より分解、 $T_m=161.5^{\circ}\text{C}$ 。

#### 実施例 67

3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4-メチル-3-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 4-メチル-3-スルファモイルベンゾイルクロリド

108の4-メチル-3-スルファモイル安息香酸を8時間50℃のチオニルクロリド中還流冷却下に煮沸しそして反応混合物を一夜0℃に放置する。焼結ガラスフリット上で結晶を集め次いで石油エーテル及びジイソプロピルエーテルで洗う。融点180℃(分解)。

b) 4'-メチル-3'-スルファモイル-ジアゾアセトフェノン

128の4-メチル-3-スルファモイルベ

ンゾイルクロリドを実施例66b)に記載の方法と同様にしてジエチルエーテル中ジアゾメタンと反応させそして明黄色沈殿として生じる物質を分別する。融点176℃(分解)。

c) 4'-メチル-3'-スルファモイル-2-クロロアセトフェノン

108の4'-メチル-3'-スルファモイル-ジアゾアセトフェノンを実施例66b)に記載の方法によりジエチレングリコールジメチルエーテル中で37% HClと反応させそして後処理する。無色結晶、融点166℃(イソプロパノールから)。

d) 3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4-メチル-3-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

58の2-クロロ-4'-メチル-3'-スルファモイルアセトフェノン及び278の1,3-ジエチルチオ尿素を実施例12に記載の方法と同様にして反応させる。200℃のジイソプロピルエーテルの添加後溶液を傾滴除去しそして油

状目的生成物を40~50℃の重酢酸エチルエステル下に結晶化させる。無色固体、融点160℃(分解)。

#### 実施例 68

3-ヒドロキシ-3-(4-メチル-3-スルファモイルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-5H-チアゾロ(3,2-a)ピリミジン塩酸塩

58の2-クロロ-4'-メチル-3'-スルファモイルアセトフェノン及び2358の微粉砕3,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジンチオールを実施例12に記載の方法と同様にして反応させそして実施例67d)に記載の方法と同様にして後処理する。無色結晶、融点190℃(分解)。

#### 実施例 69

3-イソプロピル-2-イソプロピルイミノ-4-(4-メチル-3-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

58の2-クロロ-4'-メチル-3'-スル

ファモイルアセトフェノン及び328の1,3-ジイソプロピルチオ尿素を実施例12に記載の方法と同様にして反応させそして実施例67d)に記載の方法と同様にして後処理する。無色結晶、融点152℃(分解)。

#### 実施例 70

3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4-イソプロピル-3-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 4-イソプロピル-3-スルファモイル安息香酸

1038の4-イソプロピル安息香酸を30.5gのクロルスルホン酸中20分間100℃に加熱する。次いで120℃に昇温し、そしてHCl発生を止むまでこの温度に保つ。次いで10℃に冷却しそしてその反応混合物をかくはん下に200gの水に滴加する。3-クロルスルホン-4-イソプロピル安息香酸の結晶性沈殿を濾過し、数回水洗し次いでまだ残っている生成物を80gの25%水性アンモニア溶液に添加

するが、その融温度は外部冷却及びかくはんにより25℃以下に保つ。一夜放置後2時間80℃に加熱し、その熱混合物を少量の活性炭の添加後15分間混合しそして活性炭を伊別する。伊液を濃HClでpH/とし、結晶性4-イソプロピル-3-スルファモイル安息香酸を伊別しそして数回水洗する。無色結晶、融点245℃(水/エタノールから)。

b) 4-イソプロピル-3-スルファモイルベンゾイルクロリド

58の4-イソプロピル-3-スルファモイル安息香酸を50%のチオニルクロリド中完全に溶解するまで遊離冷却器下に煮沸し次いでその反応混合物を減圧下に25℃まで濃縮する。0℃で一夜放置後、結晶を焼結ガラスフリット上で伊別し次いで石油エーテルで洗う。無色物質、融点177℃。

c) 2-クロロ-4'-イソプロピル-3'-スルファモイルアセトフェノン

1.558の4-イソプロピル-3-スルファ

モイルベンゾイルクロリドを実施例66b)に記載の方法と同様にしてエーテル中ジメタノールと反応させると4'-イソプロピル-3'-スルファモイル-ジメタノールアセトフェノンは得られずまであり晶出ししない。そのようにして得られた溶液をかくはん及び氷冷下に、200%のジエチレングリコール-ジメチルエーテル及び100%の濃硫酸から成る混合物へ注ぎ、次いで溶液を大部分減圧留去する。油状残留物を500%の水と混合しそして200%の酢酸エチルエーテルで抽出する。硫酸ナトリウム上で乾燥しそして溶液を減圧留去する。油状残留物は1-3日の間に結晶化し、次いで少量のキシレン下に摩砕して伊別する。融点141℃。

d) 3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4-イソプロピル-3-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

558の2-クロロ-4'-イソプロピル-3'-スルファモイルアセトフェノン及び2.28の

1,3-ジエチルチオ尿素を実施例12に記載の方法と同様にして反応させ、そして後処理する。無色固体、96℃より分解、 $\eta_{inh} = 1.610 \text{ dl/g}$ 。

実施例 71

3-メチル-2-メチルイミノ-4-(3-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 3-スルファモイルベンジルクロリド

108の微粉砕3-スルファモイル安息香酸を実施例70b)に記載の方法と同様にして反応させ、チオニルクロリドを留去しそして残留物を石油エーテル及びジエチルエーテル(1:1)から成る混合物下に結晶化させる。融点123℃。

b) 3-スルファモイル-ジメタノールアセトフェノン

118の3-スルファモイルベンゾイルクロリドを実施例66b)に記載の方法と同様にしてジエチルエーテル中ジメタノールと反応させそして結晶を伊別する。融点142℃。

c) 2-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン

258の3'-スルファモイル-ジメタノールアセトフェノンを実施例66b)に記載の方法と同様にしてジエチレングリコール-ジメチルエーテル中37% HClと反応させそして後処理する。無色結晶、融点118℃(少量のエタノールから)。

d) 3-メチル-2-メチルイミノ-4-(3-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

358の2-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び1.568の微粉砕1,3-ジメチルチオ尿素を実施例12に記載の方法と同様にして反応させそして目的生成物をジエチルエーテル1部及び酢酸エチルエーテル2部から成る混合物で析出させる。無色結晶、融点184℃。

実施例 72

3-エチル-2-エチルイミノ-4-(3-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オ

## ール塩酸塩

258の2-クロロ-3'-メチルスルファモイルアセトフェノン及び278の微粉砂1,3-ジエチルチオ尿素を実施例12に記載の方法と同様にして反応させる。次いで150℃のジイソプロピルエーテルと混合し、溶液を傾瀉除去しそして無定形目的生成物を酢酸エチルエステル下に結晶化させる。無色固体、80℃より分解、 $\bar{\nu}_{\text{OH}} = 1615 \text{ cm}^{-1}$ 。

## 実施例 73

3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4-クロロ-3-メチルスルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 4'-クロロ-3'-メチルスルファモイル-ジアゾアセトフェノン

148の4-クロロ-3-メチルスルファモイルベンゾイルクロリドを実施例66b)に記載の方法と同様にしてジエチルエーテル中ジアゾメタンと反応させそして結晶性沈殿を濾過する。明黄色結晶、融点174℃(分解)。

3-エチル-2-エチルイミノ-4-(3-ロ-ブチルスルファモイル-4-クロロフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 3-ロ-ブチルスルファモイル-4-クロロベンゾイルクロリド

2848の3-ロ-ブチルスルファモイル-4-クロロ安息香酸を140℃のチオニルクロリド中で、完全に溶解したH<sub>2</sub>O発生を止むまで(約2時間)逐次冷却下に煮沸し、チオニルクロリドを減圧留去し、そして残留物をジイソプロピルエーテル下に結晶化させる。無色結晶、融点110℃。

b) 3'-ロ-ブチルスルファモイル-2,4'-ジクロロアセトフェノン

178の3-ロ-ブチルスルファモイル-4-クロロベンゾイルクロリドを実施例66b)に記載の方法と同様にしてジエチルエーテル中ジアゾメタンと反応させると3'-ブチルスルファモイル-4'-クロロ-ジアゾアセトフェノンは溶解したままであり分離してこない。その反応

b) 2,4'-ジクロロ-3'-メチルスルファモイルアセトフェノン

128の4'-クロロ-3'-メチルスルファモイル-ジアゾアセトフェノンを実施例66b)に記載の方法と同様にしてジエチレンジリコールジメチルエーテル中H<sub>2</sub>Oと反応させそして後処理する。無色結晶、融点153℃。

c) 3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4-クロロ-3-メチルスルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

568の2,4'-ジクロロ-3'-メチルスルファモイルアセトフェノン及び278の1,3-ジエチルチオ尿素を実施例12に記載の方法と同様にして反応させる。100℃のジイソプロピルエーテルを添加し0℃で1時間放置した後溶液を傾瀉除去しそして油状目的生成物を酢酸エチルエーテル下に結晶化させる。無色固体、融点168℃(分解)。

## 実施例 74

混合物全部を実施例70c)に記載の方法と同様にしてジエチレンジリコールジメチルエーテル中H<sub>2</sub>Oと反応させる。次いでジエチルエーテルを減圧留去し残りの溶液を水600ccに注ぎそして無色結晶を分別する。融点89℃。

c) 3-エチル-2-エチルイミノ-4-(3-ロ-ブチルスルファモイル-4-クロロフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

648の3'-ロ-ブチルスルファモイル-2,4'-ジクロロアセトフェノン及び278の微粉砂1,3-ジエチルチオ尿素を実施例12に記載の方法と同様にして反応させる。200℃のジイソプロピルエーテルの添加により油状目的生成物を析出させそして溶液を傾瀉除去する。無定形残留物を水100ccに溶解しそして凍結乾燥にかけると無色固体、130℃より分解、 $\bar{\nu}_{\text{OH}} = 1620 \text{ cm}^{-1}$ 。

## 実施例 75

4-(3-第3級ブチルスルファモイル-4-クロロフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 3-第3級ブチルスルファモイル-4-クロロ安息香酸

3.65g (0.5モル) の第3級ブチルアミン及び250mlのエタノールから成る混合物へかくはん及び冷却下に少量ずつ2.55g (0.1モル) の4-クロロ-3-クロロスルホニル安息香酸を添加しその反応温度を約30℃に維持する。室温で一晩放置後溶液を留去し、残留物を約200mlの水に溶解し濃HClでpH/に調整しそして結晶を析出する。融点250℃。

同様に反応を行い後処理して0.1モルの4-クロロ-3-クロロスルホニル安息香酸と

b) 0.5モルの2-ブチルアミンとから3-ブチルスルファモイル-4-クロロ安息香酸〔融点134℃(エタノール/水から)〕。

b) 0.5モルのシクロヘキシルアミンとから

4-クロロ-3-ジ-2-ブチルスルファモイル安息香酸〔融点73〜75℃(メチルシクロヘキサンから)〕。

(i) 0.4モルのシクロヘキシル-N-メチルアミンとから4-クロロ-3-N-シクロヘキシル-N-メチルスルファモイル安息香酸(融点157℃)。

(ii) 0.5モルのピペリジンとから4-クロロ-3-N-ピペリジノスルホニル安息香酸(融点213℃)。

(iii) 0.4モルのモルホリンとから4-クロロ-3-N-モルホリノスルホニル安息香酸〔融点187℃(エタノール/水から)〕が得られる。

b) 3-第3級ブチルスルファモイル-4-クロロベンゾイルクロリド

2.9gの第3級ブチルスルファモイル-4-クロロ安息香酸を実施例74a)に記載の方法と同様にして反応させそして残留物をチオニクロリドの留去後石油エーテル下に結晶化させる。

4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル安息香酸(融点179〜180℃)。

(c) 0.12モルの0-クロロベンジルアミン及び0.4モルのトリエチルアミンとから4-クロロ-3-0-クロロベンジルスルファモイル安息香酸(融点195〜197℃)。

(d) 0.12モルのβ-フェネチルアミン及び0.4モルのトリエチルアミンとから4-クロロ-3-β-フェネチルスルファモイル安息香酸〔融点123℃(トルエン/活性炭から)〕。

(e) 75mlの40%水性ジメチルアミン溶液とから4-クロロ-3-ジメチルスルファモイル安息香酸(融点242℃)。

(f) 0.5モルのジエチルアミンとから4-クロロ-3-ジエチルスルファモイル安息香酸(融点162℃)。

(g) 0.5モルのジプロピルアミンとから4-クロロ-3-ジプロピルスルファモイル安息香酸(融点145℃)。

(h) 0.5モルのジ-2-ブチルアミンとから

無色結晶、融点97℃。

o) 3'-第3級ブチルスルファモイル-2,4'-ジクロロアセトフェノン

1.6gの3-第3級ブチルスルファモイル-4-クロロベンゾイルクロリドを実施例66b)に記載の方法と同様にしてジイソプロピルエーテル中のジアゾメタンの溶液と反応させると3'-第3級ブチルスルファモイル-4'-クロロジ-アゾアセトが難溶性となつて分離する。その結晶を析出しそして実施例66b)に記載の方法と同様にしてジエチレングリコールジメチルエーテル中濃HClにより3'-第3級ブチル-2,4'-ジクロロアセトフェノンに導く。無色結晶、融点159℃。

d) 4-(3-第3級ブチルスルファモイル-4-クロロフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

4.8gの3'-第3級-ブチルスルファモイル-2,4'-ジクロロアセトフェノン及び1.5gの1,3-ジメチルチオ尿素を実施例25に記載の

方法と同様に反応させ、目的生成物を30℃の酢酸エチルエステルに添加後、分別する。無色結晶、融点288℃(分解)。

#### 実施例 76

4-(4-クロロ-3-シクロペンチルメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール  
5.8gの4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を少量ずつ20℃で、4gのシクロペンチルメチルアミン、5gのトリエチルアミン及び100mlのエタノールから成るかはん混合物に添加し、そして反応混合物を一夜放置する。溶液を減圧留去し、そして無定形目的生成物を50℃の水下に結晶化させる。無色固体、50℃より分解、 $\bar{\nu}_{\text{O-N}} 1620\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 77

4-(4-クロロ-3-β-ジメチルアミノエチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-

チアゾリジン-4-オール

6gの4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を実施例76に記載の方法と同様にして、1.8gのβ-ジメチルアミノエチルアミン及び6gのトリエチルアミンと、エタノール100ml中で反応させ、そして後処理する。無定形残留物を水及び飽和炭酸ナトリウム溶液で処理する。無色固体、115℃より分解、 $\bar{\nu}_{\text{O-N}} 1620\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 78

4-[4-クロロ-3-(2-メトキシプロピルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール

6.5gの4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を実施例76に記載の方法と同様にして、5gの3-メトキシプロピルアミンと、エタノール100ml中で反応させ、そして後処理する。

無色結晶性固体、融点148℃(アセトニトリル/活性炭)。

#### 実施例 79

4-(3-アリルスルファモイル-4-クロロフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール

5.7gの4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を実施例76に記載の方法と同様にして、1.5gのアリルアミン及び4gのトリエチルアミンと、エタノール50ml中で反応させ、そして後処理する。水を傾濾除去し、そして無定形目的生成物をジエチルエーテル下に結晶化させる。無色固体、融点146℃(分解)。

#### 実施例 80

4-(4-クロロ-3-ジクロロプロピルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール

6.6gの4-(4-クロロ-3-クロロスル

ホニルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を実施例76に記載の方法と同様にして、1.5gのジクロロプロピルアミン及び4gのトリエチルアミンと、エタノール50ml中で反応させ、そして後処理する。明黄色結晶、融点180℃(分解)。

#### 実施例 81

4-(4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイルベンゾイルクロリド

30gの4-クロロ-3-シクロヘキシルスルファモイル安息香酸を実施例74a)に記載の方法と同様にしてチオニルクロリドと反応させ、そしてHCl発生を止んだ後同様に後処理する。無色結晶、融点119℃(ジイソプロピルエーテルから)。

b) 2,4'-ジクロロ-3'-シクロヘキシルスル

## フアモイルアセトフェノン

179の4'-クロロ-3'-シクロヘキシルスルファモイルベンゾイルクロリドを実施例66b)に記載の方法と同様にして、ジイソプロピルエーテル中のジアゾメタンの溶液と反応させると4'-クロロ-3'-シクロヘキシルスルファモイル-ジアゾアセトフェノンが難溶性となつて分離する。結晶を再結晶して実施例66b)に記載の方法と同様にしてジエチレングリコールジメチルエーテル中の濃HClにより2,4'-ジクロロ-3'-シクロヘキシルスルファモイルアセトフェノンに導く。無色結晶、融点117℃。

c) 4-(4'-クロロ-3'-シクロヘキシルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

58の2,4'-ジクロロ-3'-シクロヘキシルスルファモイルアセトフェノンを実施例23に記載の方法と同様にして179の1,3-ジメチルチオ尿素と反応させる。その反応混合物を30mlの酢酸エチルエステルと混合しそして目

的生成物を分別する。無色結晶、融点26/℃ (分解)。

c) 4-(4'-クロロ-3'-シクロオクタールスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

528の2,4'-ジクロロ-3'-シクロオクタールスルファモイルアセトフェノン及び189の1,3-ジメチルチオ尿素を実施例23に記載の方法と同様にして反応させる。次いでその反応混合物へ30mlの酢酸エチルエステルを添加しそして目的生成物を分別する。無色結晶、融点

172℃ (分解)。

実施例 82

4-(4'-クロロ-3'-シクロオクタールスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 4'-クロロ-3'-シクロオクタールスルファモイルベンゾイルクロリド

2558の4'-クロロ-3'-クロロスルホン安息香酸を459のシクロオクタールアミンと実施例75a)に記載の方法と同様にして反応させそして後処理する。そのようにして得られた結晶性4'-クロロ-3'-シクロオクタールスルファモイル安息香酸を乾燥しそして特に精製することなくチオニルクロリド中で実施例74a)に記載の方法と同様にして反応させる。無色結晶、融点134℃。

b) 2,4'-ジクロロ-3'-シクロオクタールスルファモイルアセトフェノン

189の4'-クロロ-3'-シクロオクタールス

172℃ (分解)。

実施例 83

4-(4'-クロロ-3'-フェニルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

a) 4'-クロロ-3'-フェニルスルファモイルアセトフェノン

1268の4'-クロロ-3'-クロロスルホンアセトフェノンをかくはん下に、568のアニン、758のトリエチルアミン及び100mlのジオキサンから成る混合物に添加する。一夜20℃で放置し、次いでかくはん下に30分間60℃に加熱し次いで分離したトリエチルアミン塩酸塩を分別する。その母液を減圧濃縮しそして残留物の水の下で結晶化させる。無色結晶(イソプロパノール/活性炭)、融点142℃。

b) 2-ブロモ-4'-クロロ-3'-フェニルスルファモイルアセトフェノン

微粉状臭化銅(II)589を758の酢酸エチル

エステル中で加熱煮沸しそしてその散しくかくはんした懸濁液を、クロロホルム7.5ml中4'-クロロ-3'-フェニルスルファモイルアセトフェノン6.5gから成る溶媒と混合する。黒色の臭化銅(II)が消えそして無色の臭化銅(I)に変化するまで(約6時間)装置した遊液冷却器下に散しいかくはんを保ちつつ煮沸する。無色のCuBrを分別しそして溶媒を減圧留去する。無色結晶(イソプロパノール/活性炭)、融点154℃。

o) 4-(4'-クロロ-3'-フェニルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

5.2gの2-ブromo-4'-クロロ-3'-フェニルスルファモイルアセトフェノン及び1.5gの1,3-ジメチルチオ尿素を実施例23に記載の方法と同様にして反応させそして目的生成物の沈殿を分別する。無色結晶、融点82℃(分解)。

実施例 84

4-(3-ベンズヒドリルスルファモイル-4'-クロロフェニ

ル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール

6.5gの4-(4'-クロロ-3'-クロロスルホニルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を実施例76に記載の方法と同様にして2.7gのベンズヒドリルアミン及び4gのトリエチルアミンと反応させそして後処理する。無色固体、103℃より分解、 $\eta_{inh} 0.1620 dl/g$ 。

実施例 85

4-(4'-クロロ-3'-β-フェネチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 4'-クロロ-3'-β-フェネチルスルファモイルベンゾイルクロリド

3.0gの4'-クロロ-3'-β-フェネチルスルファモイル安息香酸を実施例74a)に記載の方法と同様にして2.00gのチオニルクロリド中で反応させそして後処理する。融点112℃。

b) 4'-クロロ-3'-β-フェネチルスルファ

モイル-ジアゾアセトフェノン

1.8gの4'-クロロ-3'-β-フェネチルスルファモイルベンゾイルクロリドを実施例66b)と同様にしてジエチルエーテル中ジメチルチオ尿素と反応させそして結晶性沈殿を分別する。融点123℃(分解)。

o) 2,4'-ジクロロ-3'-β-フェネチルスルファモイルアセトフェノン

1.5gの4'-クロロ-3'-β-フェネチルスルファモイル-ジアゾアセトフェノンを実施例66b)に記載の方法と同様にしてジエチレングリコールジメチルエーテル100ml中濃HCl5.0mlと反応させそして後処理する。無色結晶、融点127℃。

d) 4-(4'-クロロ-3'-β-フェネチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

5.5gの2,4'-ジクロロ-3'-β-フェネチルスルファモイルアセトフェノンを実施例23に記載の方法と同様にして1.5gの1,3-ジメ

チルチオ尿素と反応させそして結晶を分別する。融点135℃。

実施例 86

4-(4'-クロロ-3'-o-クロロベンジルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

a) 4'-クロロ-3'-o-クロロベンジルスルファモイルアセトフェノン

2.55gの4'-クロロ-3'-クロロスルホニルアセトフェノンをo-クロロベンジルアミン及び2.55gのトリエチルアミンと反応させそして後処理する。無色結晶(イソプロパノール(活性炭)から)、融点102℃。

b) 4-(4'-クロロ-3'-o-クロロベンジルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

2.2gの4'-クロロ-3'-o-クロロベンジルスルファモイルアセトフェノンを5.2gの臭素と、実施例1a)に記載の方法と同様にして反応させそして溶媒を留去する。得られた2-ブ

ロモ-4'-クロロ-3'-0-クロロベンジルアセトフェノンを特に精製することなく実施例23に記載の方法と同様にして239の1,3-ジメチルチオ尿素と反応させそして後処理する。無色結晶、融点/63℃(分解)。

#### 実施例 87

4-(4-クロロ-3-0-クロロベンジルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール

a) 239の4-(4-クロロ-3-0-クロロベンジルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を実施例20)に記載の方法と同様にして水性重炭酸ナトリウムで処理しそして目的生成物を伊過する。無色結晶、融点/69℃。

b) 468の4-(4-クロロ-3-0-クロロベンジルスルホニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を実施例76に記載の方法と同様にして23

a) 4-クロロ-3-0-クロロベンジルスルファモイルベンジルクロリド

308の4-クロロ-3-0-クロロベンジルスルファモイル安息香酸を実施例74a)に記載の方法と同様にして反応させそして残留物をチオニルクロリドの留去後結晶化させる。無色結晶、融点/25~127℃。

b) 2,4'-ジクロロ-3'-0-クロロベンジルスルファモイルアセトフェノン

199の4-クロロ-3-0-クロロベンジルスルファモイルベンゾイルクロリドを実施例66b)に記載の方法と同様にしてジエチルエーテル中ジアゾメタンと反応させると4'-クロロ-3'-0-クロロベンジルスルファモイル-ジアゾアセトフェノンは溶解状態で残り分離してこない。その反応混合物全部を実施例70)に記載の方法と同様にしてジエチレングリコールジメチルエーテル中濃HClと混合しそして同様に後処理する。油状残留物は1~3日の間に結晶化する。ジイソプロピルエーテル下に摩砕し

9の0-クロロベンジルアミン及び48のトリエチルアミンと反応させそして後処理する。水中に得られる粘稠な残留物を少量のエタノール下に結晶化させる。無色結晶、融点/68~69℃。

#### 実施例 88

4-(4-クロロ-3-0-クロロベンジルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

88の4-(4-クロロ-3-0-クロロベンジルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールを実施例30)に記載の方法と同様にしてエタノール性HCl溶液と反応させそして目的生成物を酢酸エチルエステルの添加により沈殿させる。無色結晶、融点/70℃(分解)。

#### 実施例 89

3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4-クロロ-3-0-クロロベンジルスルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

そして結晶を伊別する。融点94℃。

0) 3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4-クロロ-3-0-クロロベンジルスルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

288の2,4'-ジクロロ-3'-0-クロロベンジルスルファモイルアセトフェノン及び239の1,3-ジエチルチオ尿素を実施例12)に記載の方法と同様にして反応させそして後処理する。無色結晶、94℃より分解、 $\bar{\nu}_{\text{O-H}}$  1615cm<sup>-1</sup>。

#### 実施例 90

4-(4-クロロ-3-0-クロロベンジルスルファモイルフェニル)-3-プロピル-2-プロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

229の4'-クロロ-3'-0-クロロベンジルスルファモイルアセトフェノンを229の臭素と、実施例1a)に記載の方法と同様にして反応させそして溶媒を留去する。得られた2-プロモ-4'-クロロ-3'-0-クロロベンジルアセトフェノンを特に精製することなく実施例23に記載の方法と同様にして39の1,3-ジ



プロピルチオ尿素と反応させ、そして目的生成物を伊別する。無色結晶、融点 $193^{\circ}\text{C}$ ～ $194^{\circ}\text{C}$ (分解)。

#### 実施例 91

4-(4-クロロ-3-0-クロロベンジルスルファモイルフェニル)-3-プロピル-2-プロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

99の4-(4-クロロ-3-0-クロロベンジルスルファモイルフェニル)-3-プロピル-2-プロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を250mlのメタノール中4gのトリエチルアミンと反応させ、1時間室温でかくはんし、そして溶液を減圧留去する。残留物を水100mlに添加し、そして4-(4-クロロ-3-0-クロロベンジルスルファモイルフェニル)-3-プロピル-2-プロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールを100mlの酢酸エチルエステルで抽出する。その有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶液を減圧留去し、そして残留物を30mlのエタノール

に溶解する。15gエタノール性塩酸で酸性とした後、目的生成物をジエチルエーテルで析出させる。無色結晶、融点 $167^{\circ}\text{C}$ 。

#### 実施例 92

4-[4-クロロ-3-(2,4-ジメトキシベンジルスルファモイル)-フェニル]-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

88gの4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を実施例76に記載の方法と同様にして5gのトリエチルアミン及び35gの2,4-ジメトキシベンジルアミンと反応させ、そして後処理する。水で処理した後、無定形4-[4-クロロ-3-(2,4-ジメトキシベンジルスルファモイル)-フェニル]-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールを70mlの酢酸エチルエステルで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして溶液をエタノール性HOB(15g)で酸性に調節する。無定形に分

離する目的生成物をイソプロパノール下に結晶化させる。融点 $163^{\circ}\text{C}$ (分解)。

#### 実施例 93

4-[4-クロロ-3-(3,4-メチレンジオキシベンジルスルファモイル)-フェニル]-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール

45gの4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を実施例76に記載の方法と同様にして24gの3,4-メチレンジオキシベンジルアミン及び35gのトリエチルアミンと反応させ、そして後処理する。無色結晶(イソプロパノールから)、融点 $131^{\circ}\text{C}$ ～ $132^{\circ}\text{C}$ (分解)。

#### 実施例 94

4-[4-クロロ-3-(2-フリルメチルスルファモイル)-フェニル]-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール

45gの4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-3-メチル-2-メチルイ

ミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を実施例76に記載の方法と同様にして1.5gの2-フリルメチルアミン及び35gのトリエチルアミンと反応させ、そして後処理する。融点 $154^{\circ}\text{C}$ (分解)。

#### 実施例 95

4-[4-クロロ-3-(2-ピコリルスルファモイル)-フェニル]-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール

88gの4-(4-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を実施例76に記載の方法と同様にして30gの2-ピコリルアミン及び5gのトリエチルアミンと反応させ、そして結晶として分離する目的生成物を伊別する。融点 $166^{\circ}\text{C}$ (分解)。

#### 実施例 96

4-[4-クロロ-3-(3-ピコリルスルファモイル)-フェニル]-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール

558の4-(4-クロロ-3-クロロホルニルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を実施例76に記載の方法と同様にして308の3-ピコリルアミン及び59のトリエチルアミンと反応させ、溶媒を減圧留去しそして残留物を水70mlにとる。各60mlの酢酸エチルエステルで3回抽出し、その有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥しそして溶媒を減圧留去する。残留物はジイソプロピルエーテル下に結晶化する。融点152~153℃。

#### 実施例 97

4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

a) 4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイルアセトフェノン

100mlの40%ジメチルアミン溶液及び60mlのメタノールから成るかはん混合物へ519の4'-クロロ-3'-クロロホルニルアセト

フェノンを反応温度が30℃を超えないように少量ずつ添加する。室温で3時間及び60℃で15分間かくはんする。冷却後反応混合物を水200mlに注ぎそして結晶を分別する。融点10.8℃。

b) 2-ブロモ-4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイルアセトフェノン

298の4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイルアセトフェノンを実施例1a)に記載の方法と同様にして558の臭素と反応させそして後処理する。無色結晶(イソプロパノールから)、融点9.8℃。

c) 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

d) 558の2-ブロモ-4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイルアセトフェノン及び229の1,3-ジメチルチオ尿素を実施例23に記載の方法と同様にして反応させそして目的生成物を200mlの酢酸エチルエステルを添加す

ることにより析出させる。無色結晶、融点161℃。

e) メタノール28ml中2-ブロモ-4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイルアセトフェノン549から成る溶液へ57の反応温度でメタノール5ml中ほう水素化ナトリウム0.6gの溶液を滴加し次いで1時間室温でかくはんする。その反応混合物を冷却下(+5℃)に2N HClで酸性化しそして溶媒を減圧留去する。水70mlを添加後200mlのジエチルエーテルで抽出し、その有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を留去しそして2-ブロモ-1-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-エタノールを明黄色乃至無色の油状物として得られる。

f) 549の2-ブロモ-1-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-エタノールを実施例23に記載の方法と同様にして219の1,3-ジメチルチオ尿素と反応させそして2-(4-クロロ-3-ジメチルスル

ファモイルフェニル)-2-ヒドロキシエチル-N,N'-ジメチルイソチクロニウムブロミドを200mlのジイソプロピルエーテルで析出させる。強吸湿性結晶( $\bar{\nu}_{\text{O-H}}$  1620 $\text{cm}^{-1}$ 、クロロホルム中)を速かに分別しそしてデシケータ中に貯蔵する。

g) 558の2-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-ヒドロキシエチル-N,N'-ジメチルイソチクロニウムブロミドを200mlのメチレンクロリドに溶解しそして408の活性二酸化マンガンを添加後30時間室温でかくはんする。無機沈殿を分別しそして溶媒を減圧留去する。4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を40℃の温酢酸エチルエステル下に結晶化させる。

#### 実施例 98

4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ

-1,3-チアゾリジン-4-オール

248の4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールを実施例20に記載の方法と同様にして反応させそして目的生成物の無定形沈殿を沸騰ジイソプロピルエーテル下に結晶化させる。無色結晶(酢酸ブチルエステルから)、融点157~158℃。

実施例 99

4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 128の4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールを実施例30に記載の方法と同様にして反応させそして後処理する。無色結晶、融点169℃(分解)。

b) 228の4-クロロ-3-ジメチルスル

ベンゾイルクロリド

2648の4-クロロ-3-ジメチルスルファモイル安息香酸を実施例74aに記載の方法と同様にして反応させそして後処理する。融点103~105℃。

b) 4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイル-ジアゾアセトフェノン

1418の4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルベンゾイルクロリドを実施例66bに記載の方法と同様にしてジエチルエーテル中ジメタンと反応させそして結晶性生成物を分別する。融点136~137℃(分解)。

c) メタンスルホン酸-(4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイルアセトフェノン-2-イル)-エステル

58の4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイル-ジアゾアセトフェノンを20mlの水で冷やれかはんされたメタンスルホン酸に少量ずつ添加しそして30分間室温でかくはんする。100mlの水と混合しそして結晶を分別する。

特開 昭51- 54555 (51)  
フアモイルアセトフェノンを100mlの水を

まない四塩化炭素及び268のメチルクロリドから成る混合物中、大気中の湿気を排除しつつ2時間室温でかくはんし、次いで6時間逆流冷却器下に煮沸する。溶液を留去し、残留物を氷水下に分解しそして2,4'-ジクロロ-3'-ジメチルスルファモイルアセトフェノンを100mlの酢酸エチルエステルで抽出する。その有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥後溶液を留去し、その残留物を実施例23に記載の方法と同様にして208の1,3-ジメチルチオ尿素と反応させそして結晶性の4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩を分別する。

実施例 100

4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールメチルスルホネート

a) 4-クロロ-3-ジメチルスルファモイル

融点116℃。

d) 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールメチルスルホネート

28のメタンスルホン酸-(4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイルアセトフェノン-2-イル)-エステル及び278の1,3-ジメチルチオ尿素を実施例23に記載の方法と同様にして反応させそして結晶性無色目的生成物を分別する。融点166℃(分解)。

実施例 101

3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール安息香酸塩

688の2-ブロモ-4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイルアセトフェノン及び278の1,3-ジエチルチオ尿素を実施例23に記載の方法と同様にして反応させる。溶液を傾斜除去しそして目的生成物の油状沈殿を新鮮なアセトン下に結晶化させる。無色固体、154℃よ

り分解、 $\bar{\nu}_{\text{O-H}} / 610 \text{ cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 102

3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

10gの3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を実施例20)に記載の方法と同様にして反応させ、3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オールの黄色沈殿を速やかに浮別する。そのようにして得られた化合物を実施例30)に記載の方法と同様にしてエタノール性塩酸で処理し、そして目的生成物をジソプロピルエーテルの添加により沈殿させる。溶媒を傾瀉除去し、無定形残留物を水200mlと混合し、そしてその水性溶液を凍結乾燥にかける。無色無定形固体、134℃により分解、 $\bar{\nu}_{\text{O-H}} / 615 \text{ cm}^{-1}$ 。

を得る。無色無定形固体、128℃により分解、 $\bar{\nu}_{\text{O-H}} / 615 \text{ cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 104

4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-シクロヘキシル-2-シクロヘキシルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール

a) 4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイルアセトフェノン-2-チオール

1.34gのチオ酢酸を窒素雰囲気下に15mlのエタノールに溶解し、そして40多水性水酸化カリウム溶液の滴加により正確に中和する。次いでその溶液を4.8gの2-プロモ-4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイルアセトフェノンと混合し、そして30分間室温でかくはんする。次いでその反応混合物を水100mlに注ぎ、そして結晶性の2-アセチルチオ-4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイルアセトフェノンを浮別する。融点71℃。そのようにして得られた化合物を3.3mlの5多水性水酸化ナトリウム溶液に添加し、そして窒素保護下に45分間室温

#### 実施例 103

4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-プロピル-2-プロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

6.8gの2-プロモ-4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイルアセトフェノンを実施例23)に記載の方法と同様にして3.3gの1,3-ジプロピルチオ尿素と反応させる。200mlのジエチルエーテルを添加後4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-プロピル-2-プロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩が油状物として分離する。溶媒を傾瀉除去し、生成物を水30mlに溶解し、30mlの飽和重炭酸ナトリウム溶液と混合し、そして100mlの酢酸エチルで抽出する。硫酸ナトリウム上で乾燥後溶媒を減圧留去し、無定形残留物を30mlのエタノールに溶解し、そしてエタノール性HClで酸性に調節する。溶媒を留去し、残留物を水40mlに溶解し、そして凍結乾燥により目的生成物

でかくはんする。次いでその溶液を2N塩酸でpH/とし、そして目的生成物を浮別する。明黄色結晶(エタノールから)、融点93~95℃。

b) 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-シクロヘキシル-2-シクロヘキシルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール

30mlの水を含有しないテトラヒドロフラン中4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイルフェニルアセトフェノン-2-チオール2.9gの溶液へ、大気中の湿気を排除しつつ、20mlの水を含有しないテトラヒドロフラン中シクロヘキシルカルボジイミド2.9gの溶液を滴加し、その反応温度を10~15℃に保つ。20時間室温でかくはんし、次いで溶媒を減圧留去し、そして残留物を水40ml下に結晶化させる。無色固体、89℃より分解、 $\bar{\nu}_{\text{O-H}} / 625 \text{ cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 105

4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-シクロヘキシル-2-シクロヘキシルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

259の4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-シクロヘキシル-2-シクロヘキシルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールをメタノール/0℃に溶解し、そして45%臭化水素酸塩の滴加によりpH3とする。溶液を減圧留去し、そして無定形目的生成物をジエチルエーテル下に結晶化させる。無色結晶、融点131℃(分解)。

#### 実施例 106

3-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラヒドロ-1,4-イミダゾ[2,1-b]チアゾール臭化水素酸塩

イソプロパノール50ml中2-ブロモ-1-イミダゾリン39へ599の4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイルアセトフェノン-2-チオールを添加し、そして室温で10時間及び55℃で更に2時間かくはんする。冷却後目的生成物を100mlのジエチルエーテルで析出させ、そして溶液を傾倒除去する。残留物を4時間30mlのアセトン中室温でかくはんし、そして結

晶性沈殿を伊別する。融点155℃(分解)。

#### 実施例 107

3-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラヒドロ-1,4-イミダゾ[2,1-b]チアゾール

259の3-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラヒドロ-1,4-イミダゾ[2,1-b]チアゾール臭化水素酸塩を水100mlに35~40℃で溶解する。水200ml中重炭酸ナトリウム6gの溶液を添加した後15分間室温でかくはんし、そして目的生成物を伊別する。無色結晶、融点154℃(分解)。

#### 実施例 108

4-(4-クロロ-3-ジエチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 4'-クロロ-3'-ジエチルスルファモイル-ジアゾアセトフェノン

399の4-クロロ-3-ジエチルスルファ

ル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

459の3'-ジエチルスルファモイル-2,4'-ジクロロアセトフェノン及び159の1,3-ジメチルチオ尿素を実施例23に記載の方法と同様にして反応させ、そして結晶性目的生成物を伊別する。融点165℃(分解)。

#### 実施例 109

4-(4-クロロ-3-ジプロピルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 2,4'-ジクロロ-3'-ジプロピルスルファモイルアセトフェノン

439の4-クロロ-3-ジプロピルスルファモイル安息香酸を実施例108a)に記載の方法と同様にしてチオニルクロリドと反応させ、そして後処理する。そのようにして油状物として得られる4-クロロ-3-ジプロピルスルファモイルベンゾイルクロリド/179を実施例66b)に記載の方法と同様にしてジイソプロピルエ

モイル安息香酸を200mlのチオニルクロリド中、HCl発生を止むまで遠流冷却器下に煮沸し、次いでチオニルクロリドを減圧留去する。4-クロロ-3-ジエチルスルファモイルベンゾイルクロリドが明黄色油として得られる。そのようにして得られた4-クロロ-3-ジエチルスルファモイルベンゾイルクロリド/69を実施例66b)に記載の方法と同様にして、ジイソプロピルエーテル中ジアゾメタンと反応させ、そして結晶性4'-クロロ-3'-ジエチルスルファモイル-ジアゾアセトフェノンを伊別する。明黄色結晶、融点130℃(分解)。

b) 3'-ジエチルスルファモイル-2,4'-ジクロロアセトフェノン

129の4'-クロロ-3'-ジエチルスルファモイル-ジアゾアセトフェノンを実施例66b)に記載の方法と同様にして、ジエチレンジリコールジメチルエーテル中後HClと反応させ、そして後処理する。無色結晶、融点63~65℃。

c) 4-(4-クロロ-3-ジエチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

ーテル中ジアゾメタンと反応させると4'-クロロ-3'-ジプロピルスルファモイル-ジアゾアセトフェノンは溶解したまま晶析してこない。そのエーテル性溶解を実施例700)に記載の方法と同様にしてHO<sub>2</sub>で処理しそして同様にして後処理すると2,4'-ジクロロ-3'-ジプロピルスルファモイルアセトフェノンが無色結晶性生成物(融点76℃)として得られる。

b) 4-(4-クロロ-3-ジプロピルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

459の2,4'-ジクロロ-3'-ジプロピルスルファモイルアセトフェノン及び159の1,3-ジメチルチオ尿素を実施例23に記載の方法と同様にして反応させそして後処理する。無色結晶、融点166℃(分解)。

実施例 180

3-エチル-2-エチルイミノ-4-(3-ジ-ロ-ブチルスルファモイル-4-クロロフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

チルチオ尿素と反応させそして後処理する。無色固体、139℃より分解、 $\mu_{\text{ON}} 161.5 \text{ cm}^{-1}$ 。

実施例 111

4-(4-クロロ-3-N-シクロヘキシル-N-メチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 2,4'-ジクロロ-3'-N-シクロヘキシル-N-メチルスルファモイルアセトフェノン

169の4-クロロ-3-N-シクロヘキシル-N-メチルスルファモイル安息香酸を実施例108a)に記載の方法と同様にして反応させそして後処理する。そのようにして油状物として得られる4-クロロ-3-N-シクロヘキシル-N-メチルスルファモイルベンゾイルクロリド188を実施例66b)に記載の方法と同様にしてジイソプロピルエーテル中ジアゾメタンと反応させそして4'-クロロ-3'-N-シクロヘキシル-N-メチルスルファモイル-ジアゾアセトフェノン(融点118℃)を実施例66

a) 3'-ジ-ロ-ブチルスルファモイル-2,4'-ジクロロアセトフェノン

159の3-ジ-ロ-ブチルスルファモイル-4-クロロ安息 酸を実施例108a)に記載の方法と同様にしてチオニルクロリドで処理し、反応させる。そのようにして油状物として得られる3-ジ-ロ-ブチルスルファモイル-4-クロロベンゾイルクロリド188を実施例700)に記載の方法と同様にしてジエチルエーテル中でジアゾメタンと、次いでジエチレングリコールジメチルエーテル中でHO<sub>2</sub>と反応させそして後処理すると3'-ジ-ロ-ブチルスルファモイル-2,4'-ジクロロアセトフェノンが融点71℃の無色結晶として得られる。

b) 3-エチル-2-エチルイミノ-4-(3-ジ-ロ-ブチルスルファモイル-4-クロロフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

209の3'-ジ-ロ-ブチルスルファモイル-2,4'-ジクロロアセトフェノンを実施例13に記載の方法と同様にして279の1,3-ジエ

b)に記載の方法と同様にして2,4'-ジクロロ-3'-N-シクロヘキシル-N-メチルスルファモイルアセトフェノンに変わる。無色結晶、融点84~86℃。

b) 4-(4-クロロ-3-N-シクロヘキシル-N-メチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

349の2,4'-ジクロロ-3'-N-シクロヘキシル-N-メチルスルファモイルアセトフェノン及び169の1,3-ジメチルチオ尿素を実施例23に記載の方法と同様にして反応させそして後処理する。無色結晶、融点164℃(分解)。

実施例 112

3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4-クロロ-3-N-ビベリジノスルホニルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 2,4'-ジクロロ-3'-N-ビベリジノスルホニルアセトフェノン

159の4-クロロ-3-N-ビベリジノス

ルホニル安息香酸を実施例105a)に記載の方法と同様にして4'-クロロ-3-N-ビペリジノスルホニルベンゾイルクロリドに導きせして後者を実施例66b)に記載の方法と同様にして2,4'-ジクロロ-3'-N-ビペリジノスルホニルアセトフェノンに変える。融点134℃の無色結晶。

b) 3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4'-クロロ-3-N-ビペリジノスルホニルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

519の2,4'-ジクロロ-3'-N-ビペリジノスルホニルアセトフェノン及び209の1,3-ジエチルチオ尿素を実施例12に記載の方法と同様にして反応させせして後処理する。無色固体、110℃より分解、 $\bar{\nu}_{\text{O-H}}$  1615 $\text{cm}^{-1}$ 。

実施例 113

3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4'-クロロ-3-N-モルホリノスルホニルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 4'-クロロ-3-N-モルホリノスルホニル

ルベンゾイルクロリド

3069の4'-クロロ-3-N-モルホリノスルホニル安息香酸を実施例74a)に記載の方法と同様にして反応させせして後処理する。無色結晶、融点120~122℃。

b) 2,4'-ジクロロ-3'-N-モルホリノスルホニルアセトフェノン

179の4'-クロロ-3-N-モルホリノスルホニルベンゾイルクロリドを実施例66b)に記載の方法と同様にして4'-クロロ-3'-N-モルホリノスルホニル-3-アゾアセトフェノン〔明黄色結晶、融点186℃(分解)〕を介して2,4'-ジクロロ-3'-N-モルホリノスルホニルアセトフェノンに変える。無色結晶、融点130℃。

c) <sup>エチル-2-</sup>3-エチルイミノ-4-(4'-クロロ-3-N-モルホリノスルホニルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

689の2,4'-ジクロロ-3'-N-モルホリノスルホニルアセトフェノン及び269のジエ

チルチオ尿素を実施例12に記載の方法と同様にして反応させ、目的生成物をジイソプロピルで沈殿させせして溶液を傾倒除去する。無定形残留物を水100mlに溶解しせして凍結乾燥する。無色固体、139℃より分解、 $\bar{\nu}_{\text{O-H}}$  1615 $\text{cm}^{-1}$ 。

実施例 114

4-(4'-クロロ-3-N-メチル-N-フェニルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

a) 4'-クロロ-3'-N-メチル-N-フェニルスルファモイルアセトフェノン

69の4'-クロロ-3'-クロロスルホニルアセトフェノンを実施例83a)に記載の方法と同様にして反応させせして後処理する。無色結晶、融点80~81℃。

b) 2-プロモ-4'-クロロ-3'-N-メチル-N-フェニルスルファモイルアセトフェノン

クロロホルム150ml中4'-クロロ-3'-N

-メチル-N-フェニルスルファモイルアセトフェノン269を実施例83b)に記載の方法と同様にして酢酸エチルエステル150ml中微粉砕臭化銅(II)149と反応させせして後処理する。無色結晶(ロ-ブタノール/活性炭から)、融点144~145℃。

c) 4-(4'-クロロ-3-N-メチル-N-フェニルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

49の2-プロモ-4'-クロロ-3'-N-メチル-N-フェニルスルファモイルアセトフェノンを実施例83に記載の方法と同様にして119の1,3-ジメチルチオ尿素と反応させせして目的生成物をジイソプロピルエーテルで沈殿させる。無色固体、98℃より分解、 $\bar{\nu}_{\text{O-H}}$  1630 $\text{cm}^{-1}$ 。

実施例 115

4-(3-N-ベンジル-N-メチルスルファモイル-4'-クロロフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 3'-N-ベンジル-N-メチルスルファモイル-2,4'-ジクロロアセトフェノン

2.5.5gの4'-クロロ-3-クロロスルホニル安息 酸を60mlのピリジン及び1.2.2gのN-メチル-N-ベンジルアミンから成るかはん混合物へ、反応温度が33℃を超えないように添加する。20時間室温でかくはんしそして溶液を留去する。残物を水200mlにとり、2N HClでpH 1に調節しそして沈殿を200mlの酢酸エチルエステルで抽出する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥した後溶液を留去し、3'-N-ベンジル-N-メチルスルファモイル-4'-クロロ安息 酸の無定形残物を実施例108a)に記載の方法と同様にしてチオニルクロリドと反応させそして同様に後処理する。油状物として得られる3'-N-ベンジル-N-メチルスルファモイル-4'-クロロベンゾイルクロリドを実施例66b)に記載の方法と同様にしてジイソプロピルエーテル中ジアゾメタンと反応させ、そして3'-N-ベンジル-N-メチル

スルファモイル-4'-クロロ-ジアゾアセトフェノン(融点/22℃(分解))の結晶性沈殿を実施例66b)に記載の方法と同様にして3'-N-ベンジル-N-メチルスルファモイル-2,4'-ジクロロアセトフェノンに導く。無色結晶、融点/24℃。

b) 4-(3'-N-ベンジル-N-メチルスルファモイル-4'-クロロフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

2.5.5gの3'-N-ベンジル-N-メチルスルファモイル-2,4'-ジクロロアセトフェノンを実施例23に記載の方法と同様にして1,3-ジメチルチオ尿素と反応させそして結晶性目的生成物を分別する。無色結晶、融点/60℃(分解)。

実施例 116

4-[4'-クロロ-3-N-(2-ヒドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル)-N-メチルスルファモイル-フェニル]-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール

4.3gの4-(4'-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を実施例76に記載の方法と同様にして4.3gのエフエドリン及び4.1gのトリエチルアミンと反応させそして後処理する。無色固体、134℃より分解、 $\nu_{\text{O-H}} 1620\text{cm}^{-1}$ 。

実施例 117

4-[4'-クロロ-3-N-(2-フリルメチル)-N-メチルスルファモイルフェニル]-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール

4.4gの4-(4'-クロロ-3-クロロスルホニルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩を実施例76に記載の方法と同様にして1.6gの2-フリルメチル-N-メチルアミン及び4.9gのトリエチルアミンと反応させそして後処理する。無色固体、138℃より分解、 $\nu_{\text{O-H}} 1625\text{cm}^{-1}$ 。

実施例 118

3-(4'-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラヒドロ-1,2,4-チアゾール臭化水素酸塩

a) 5-ブロモ-2-クロロアニリン

90gの5-ブロモ-2-クロロニトロベンゾールをメタノール500ml中室温及び常圧下に触媒としてのラネーニッケル及び水素を用いて水素化する。無色結晶、融点47℃。

b) 5-ブロモ-2-クロロベンゾールジメチルスルホン酸アミド

1.36gの5-ブロモ-2-クロロアニリンを濃硫酸50ml中0~5℃で水10ml中亜硝酸ナトリウム4.7gを用いてジアゾ化する。和られた溶液を、水40ml中重亜硫酸ナトリウム4.6g及び塩化銅(II)水化物1.5gから成る溶液へ添加し、30分間かくはんし、水100mlで希釈し結晶性5-ブロモ-2-クロロベンゼンスルホン酸クロリドを分別し、これを特に精製することなく、70mlのエタノール及び50mlの水性ジメチルアミン溶液から成る混合物に



添加する。一夜放置後水で 洗しそして無色結晶を分別す。融点 77℃ (ジイソプロピルエーテルから)。

o) 3-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラヒドロ-1,4-ピリジン[2,1-b]チアゾール臭化水素酸塩

無水テトラヒドロフラン / 50 ml 中ブタリチウム 0.5 モルの微しくかくはんした溶液へ、酸素及び大気中の湿気の排除下に、徐々に 45℃ で、無水テトラヒドロフラン / 100 ml 中の 3-ブロモ-2-クロロベンゼンジメチルスルホン酸アミド / 4.9 g を添加しそして -40℃ で更に 20 分間かくはんする。そのようにして得られた 4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニルブタリチウムの溶液へ 60 分の間に、無水テトラヒドロフラン 200 ml 中 5,6-ジヒドロ-1,4-ピリジン[2,1-b]チアゾール-3-(2H)-オン 7.9 の溶液を添加し一夜室温でかくはんしそして反応混合物を水冷下に飽和塩化アンモニウム溶液 2.5 ml で処理する。沈殿を分別

し、沈殿を硫酸マグネシウム上で乾燥し次いで乾燥臭化水素で処理する。無色結晶、融点 153~155℃ (分解)。

実施例 119 と同様にして次の化合物が得られる (実施例 119~131)。

実施例 119

4.9 g の 2-ブロモ-4'-クロロ-3'-メチルスルファモイルアセトフェノン及び 1.8 g の 1-イソプロピル-3-メチルチオ尿素から 4-(4-クロロ-3-メチルスルファモイルフェニル)-2-イソプロピルイミノ-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩が得られる。融点 244℃ (分解)。

実施例 120

5.1 g の 2-ブロモ-4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイルアセトフェノン及び 1.8 g の 1-イソプロピル-3-メチルチオ尿素から 4-(4-クロロ-3-ジメチルスルファモイルフェニル)-2-イソプロピルイミノ-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化

水素酸塩が得られる。融点 242℃ (分解)。

実施例 121

6.9 g の 2-ブロモ-3'-ベンジルスルファモイル-4'-クロロアセトフェノン及び 2.9 g の 1,3-ジエチルチオ尿素を反応させた後ジイソプロピルエーテルで析出させることにより 3-エチル-2-エチルイミノ-4-(3-ベンジルスルファモイル-4-クロロフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩が得られる。融点 114℃ (分解)。

実施例 122

6.3 g の 2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び 3.2 g の 1-エチル-3-イソブチルチオ尿素から 3-エチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-イソブチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩 (融点 187℃ (分解)) が得られ、これを重炭酸ナトリウム溶液により実施例 119 と同様にして 3-エチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-イソブチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール (125℃ より分解) に導く。これよりエーテル中でメタノール性塩酸で処理し次いでアセトン下に結晶化させることにより相当する 3-エチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-イソブチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩が得られる。融点 175℃ (分解)。

実施例 123

6.3 g の 2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び 3.6 g の 1-メチル-3-プロパルギルチオ尿素 (融点 65℃、トルエン 34 ml 中 2.8 g のプロパルギルアミン及び 3.4 g のメチルからし油から製造) から少量のメタノールの存在下に 4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-プロパルギル-1-イミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩が得られる。融点 168℃ (分解)。

実施例 124

2.29の2,4'-ジブロモ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び2.19の1,3-ジメチルチオ尿素から4-(4'-ブロモ-3'-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノー-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩が得られる。融点/67℃(分解)。

2,4'-ジブロモ-3'-スルファモイルアセトフェノンの製造は次のとおりである。2.359の3'-アミノ-4'-ブロモアセトフェノン(融点/13℃)を50mlの半濃塩酸中、1.759の重硫酸ナトリウムを用いて0~5℃でジアゾ化し次いでメルバイン(Meerwein)法により6.2mlの二酸化硫黄飽和水酢酸溶液及び29の塩化銅(II)水化物を用いて分解する。6.2mlの水を添加後得られる4'-ブロモ-3'-クロロスルホニルアセトフェノン(融点/07℃)を特に精製することなく約50mlの液体アンモニアに添加する。アンモニアを蒸発させそして水で処理した後4'-ブロモ-3'-スルファモイルアセトフェノンが得られる。融点/61℃。4.89

チアゾリジン-4-オール-臭化水素酸塩が得られる。13℃でより分解。

実施例 127

2.29の2,4'-ジブロモ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び2.29の1,3-ジアルチオ尿素を反応させた後ジイソプロピルエーテルで析出させることにより3-アリル-2-アリルイミノー-4-(4'-ブロモ-3'-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩が得られる。融点/56℃(分解)。

実施例 128

39の2-ブロモ-4'-フルオロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び1.9の1,3-ジメチルチオ尿素から4-(4'-フルオロ-3'-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノー-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩が得られる。融点/64℃(分解)。

2-ブロモ-4'-フルオロ-3'-スルファモ

イルアセトフェノンの製造は次のとおりである。実施例12と同様に2.29の臭素と反応させそして2,4'-ジブロモ-3'-スルファモイルアセトフェノンをイソプロパノールから再結晶する。融点/77℃。

実施例 125

2.29の2,4'-ジブロモ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び2.59の1-シクロヘキシル-3-メチルチオ尿素から4-(4'-ブロモ-3'-スルファモイルフェニル)-2-シクロヘキシルイミノー-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩が得られる。融点/72℃(分解)。

実施例 126

2.29の2,4'-ジブロモ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び29の1-エチル-3-イソプロピルチオ尿素を反応させた後ジイソプロピルエーテルで析出させることにより3-エチル-4-(4'-ブロモ-3'-スルファモイルフェニル)-2-イソプロピルイミノー-1,3-

イルアセトフェノンの製造は次のとおりである。

a) 399の4'-フルオロ-3'-ニトロアセトフェノン[融点44℃]をメタノール390ml中20気圧及び40℃でラネ-ニッケルの存在下に水素化して3'-アミノ-4'-フルオロアセトフェノン[融点70℃]とする。

b) 499の3'-アミノ-4'-フルオロアセトフェノンを2.59の濃塩酸中0~+5℃で、水5ml中NaNO<sub>2</sub> 2.99から成る溶液を用いてジアゾ化し、そして水5ml中の2.79の重硫酸ナトリウム及び2.59の濃塩酸から調製した溶液で処理しそして油状物として生じる3'-クロロスルホニル-4'-フルオロアセトフェノンを20mlの液体アンモニアと反応させて4'-フルオロ-3'-スルファモイルアセトフェノン[融点/55℃、水酢酸より]とする。

c) 1.259の4'-フルオロ-3'-スルファモイルアセトフェノンを実施例12と同様に臭素2.29と反応させて2-ブロモ-4'-フルオロ-3'-スルファモイルアセトフェノン[融点

125℃)とする。

実施例 129

38の2-ブロモ-4'-フルオロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び139の1,3-ジエチルチオ尿素から3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4-フルオロ-3-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩が得られる。120℃より分解。

実施例 130

369の2-ブロモ-4'-クロロ-3'-プロピルスルファモイルアセトフェノン及び119の1,3-ジメチルチオ尿素から4-(4-クロロ-3-プロピルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩が得られる。120℃より分解。

2-ブロモ-4'-クロロ-3'-プロピルスルファモイルアセトフェノンの製造は次のとおりである。

ヒドラゾン-臭化水素酸塩が得られる。融点165℃(分解)。

実施例13b)と同様にして次の化合物が得られる(実施例132~135)。

実施例 132

479の2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び229の1-エチル-3-シクロプロピルチオ尿素(融点106℃、99のエチルイソチオシアネート及び579のシクロプロピルアミンからトルエン中で製造)から3-エチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-シクロプロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩が得られ、これを水に溶解しそして重炭酸ナトリウム溶液で実施例20)と同様に3-エチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-シクロプロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール(融点125℃、分解)へ導く。

実施例 133

a) 1259の4'-クロロ-3'-クロロスル

ホニルアセトフェノンを150℃のエタノール中189の2-ブロビルアミンと反応させそして4'-クロロ-3'-プロピルスルファモイルアセトフェノン[融点115℃、少量のイソプロパノールより]を伊別する。

b) 1389の4'-クロロ-3'-プロピルスルファモイルアセトフェノンを89の臭素と反応させて2-ブロモ-4'-クロロ-3'-プロピルスルファモイルアセトフェノン[融点96℃、イソプロパノールより]とする。

実施例 131

429の2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び389の1-メチル-4,4-ペンタメチレンチオセミカルバジド(メチルイソチオシアネート及びN-アミノホモピペリジンから製造、融点193℃)から4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-3-メチル-4-ヒドロキシ-1,3-チアゾリジン-2-オン-N,N-ペンタメチレン

479の2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び289の1-エチル-3-シクロヘキシルチオ尿素から3-エチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-シクロヘキシルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩が得られ、これを水に溶解しそして実施例20)と同様に3-エチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-シクロヘキシルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール(125℃より分解)に導く。

実施例 134

479の2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン及び289の1-エチル-3-(2-メトキシプロピル)-チオ尿素から3-エチル-4-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-2-(2-メトキシプロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩が得られ、これを水に溶解しそして凍結乾燥すると固体(120℃より分解)

が られる。

#### 実施例 135

679の2-ブロモ-4'-クロロ-3'-スル  
フアミルアセトフェノン及び679の1-エ  
チル-3-(2-フリルメチル)-チオ尿素か  
ら3-エチル-4-(4'-クロロ-3'-スル  
フアミルフェニル)-2-(2-フリルメチル  
イミノ)-1,3-チアゾリジン-4-オール臭  
化水素酸塩が得られ、これを実施例20)と同様  
に水性NaHCO<sub>3</sub>溶液で3-エチル-4-(4'-ク  
ロロ-3'-スルファミルフェニル)-2-  
(2-フリルメチルイミノ)-1,3-チアゾリ  
ジン-4-オール(1/5より分解)に導く。

#### 実施例 136

4-(4'-クロロ-3'-シクロペンチルメチルスルファミル  
フェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリ  
ジン-4-オール

679の4-(4'-クロロ-3'-スルファミ  
ルフェニル)-3-メチル-2-メチルイ  
ミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール(実施例  
2)をかくはんしながら100mlの無水ジメチル

特開 昭51- 54555 (80)

スルホキシド及び1.2gの微粉砕水酸化カリウ  
ムから成る混合物へ適量保層下に添加し、その  
反応温度は外部冷却により+8℃~+12℃に保つ。  
次いで冷却及びかくはんを保ちながら339の  
シクロペンチルメチルプロキドを滴加し、次い  
で10時間室温でかくはんしそして水100ml  
で沈殿させる。その油状沈殿から恒濃分離し、  
無定形生成物を100mlの新鮮水下に固化し、  
伊別しそして数回水洗する。黄褐色固体、72  
より分解。IRは実施例76の場合に一致する。

#### 実施例 137

4-(4'-クロロ-3'-0-クロロベンジルスルファミル  
フェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリ  
ジン-4-オール

679の4-(4'-クロロ-3'-スルファミ  
ルフェニル)-3-メチル-2-メチルイ  
ミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール(実施例  
2)をかくはん下に679の無水メタノールに  
懸濁しそして用時調製した無水メタノール1/5

液中ナトリウム0.5gから成る溶液と混合する。  
次いでかくはん下に4/9の0-クロロベンジ  
ルプロキドを+10℃で滴加しそしてその反応  
混合物を24時間室温で及び更に2時間35℃  
でかくはんする。減圧下に半分まで濃縮し、  
100mlのかくはんした水に注ぎ、伊別し次い  
で数回水洗する。無色物質、融点161℃(分  
解)。IRは実施例77の場合と一致する。

方法c)に従いそして実施例106に記載の方  
法と同様にして第1表に掲げた式1の本発明化  
合物が得られた。

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y	塩を形成 する酸	融点(分解)
138	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HBr	98~99℃
139	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HBr	32/~329℃
140	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HBr	198℃
141	CH <sub>3</sub>	OH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	200~203℃
142	OH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	165~167℃
143	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	132℃ 以上
144	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	167℃

第1表の実施例に必要なメルカプトケトンである4'-クロロ-3'-スルファモイル-アセトフェノン-2-チオール(融点/37℃)又は2-アセチルチオ-4'-クロロ-3'-スルファモイルアセトフェノン(融点/37℃)は実施例(04a)の方法と同様にして得られた。

方法1)に従いそして実施例1/8に記載の方法と同様にして次の化合物が得られる(実施例1/45~1/46)。

#### 実施例 1/45

4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイル-フェニルリチウム及びN,N'-ジメチル-プロモホルムアミジンから4-(4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩が得られる。融点/58~159℃(分解)。















#### 実施例 1/46





4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイル-フェニルリチウム及びN,N'-ジエチル-プロモホルムアミジンから3-エチル-2-エチルイミノ-4-(4'-クロロ-3'-ジメチルスルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩が得られる。融点/54℃(分解)。

前記実施例における出発物質として用いられた式Iの新規チオ尿素は文献記載の方法により〔例えば Houben-Weyl 編 Methoden der Organischen Chemie 第9巻第884頁第4版(1955年)参照〕

製造した。式IIの個々の化合物の融点を第2表に掲げる。

第2表  
チオ尿素(II)



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融 点
CH <sub>3</sub> -		108℃
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	168℃
CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	55℃
CH <sub>3</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	-OH <sub>2</sub>	32℃
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH-	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	134℃
CH <sub>3</sub> -	-OH <sub>2</sub> - 	78℃
CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>		106℃
		144℃
CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> - 	142℃
CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> - 	144℃
CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> - 	95℃
CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> - 	158℃
CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	75℃
	-CH <sub>2</sub> - 	67℃
	-CH <sub>2</sub> - 	104℃

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融 点
	-CH <sub>2</sub> - 	198℃
	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	152℃
CH <sub>3</sub> -	-N 	192℃

更に一般式Iの別の本発明化合物を製造するため第3表に掲げた一般式IIのスルファモイルヘロゲンケトンを合成した。

#### 第3表

スルファモイルヘロゲンケトン(III)  
(実施例/a)と同様にスルファモイルケトン(IV)から製造)

R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y	Z	融点(℃)
H	CH <sub>3</sub> -	H	Cl	Br	148
H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	Cl	Br	104
H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Cl	Br	57
H	H	CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>   	Cl	Br	108
H	H	H	Cl	Br	114
H	H	 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Cl	Br	138

製造した。これらを第4表に掲げる。

第4表

スルファモイルケトン(XV)

R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y	融点(℃)
H	CH <sub>3</sub>	H	Cl	153
H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	Cl	55
H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	Cl	74
H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	Cl	89
H	H	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Cl	87
H	H	Ph-	Cl	109
H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Cl	112
H		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Cl	98
H	CH <sub>3</sub>	Ph-CH <sub>2</sub> -	Cl	97
H	H	Ph-	Cl	82
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Cl	116
H	H	Ph-CH <sub>2</sub> -	Cl	114
H	H	(H <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	Cl	60
H	H	H <sub>3</sub> C-Ph-CH <sub>2</sub> -	Cl	85

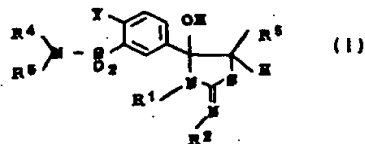
R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y	融点(℃)
H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Cl	Br 127
H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Cl	Br 108
H	CH <sub>3</sub> -	Ph-CH <sub>2</sub> -	Cl	Br 103
H	H	Ph-	Cl	Br 108
H	H	Ph-CH <sub>2</sub> -	Cl	Br 99
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	Cl	Br 106
H	H	(H <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	Cl	Br 100
H	H	H <sub>3</sub> C-Ph-CH <sub>2</sub> -	Cl	Br 116
H	H	H	Br	Br 179
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	O <sub>4</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	Cl	Br 111
CH <sub>3</sub> -	H	Ph-	Cl	Br 153
CH <sub>3</sub> -	H	O <sub>4</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	Cl	Br 116
CH <sub>3</sub> -	H	CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	Cl	Br 166
CH <sub>3</sub> -	H	CH <sub>3</sub> -	Cl	Br 91

第3表のスルファモイルヘロゲンケトン(II)に  
必要なスルファモイルケトン(XV)はアミン(VI)  
をスルホクロリド(III)に作用させることにより

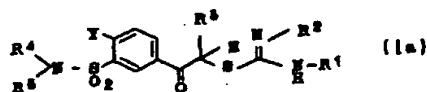
R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y	融点(℃)
H	H	H	Br	161
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	O <sub>4</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	Cl	112
CH <sub>3</sub> -	H	Ph-	Cl	63
CH <sub>3</sub> -	H	O <sub>4</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	Cl	80
CH <sub>3</sub> -	H	CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	Cl	63
CH <sub>3</sub> -	H	CH <sub>3</sub> -	Cl	124

以上に本発明により開示された新規な技術的  
事項を要約して示す。

## A. 一般式 I



又は式 Ia



(式中 R<sup>1</sup> は 1~4 個の炭素原子を有するアル  
キル又はアルケニル基、3~6 個の炭素原子

を有するシクロアルキル基又は全部で最高7  
個の炭素原子を有するジアルキルアミノ基で  
あり、そのジアルキルアミノ基は場合により  
該アミノ基のN原子と共に飽和複素環を形成  
することとでき、R<sup>2</sup> は1~4個の炭素原子を  
有するアルコキシ基により場合により置換さ  
れた1~8個の炭素原子を有するアルキル又は  
アルケニル又はアルケニル基、3~8個の  
炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニ  
ル基が場合によりヘロゲン、低級アルキル、  
アルコキシ、アルケニルオキシにより置換  
されているアルキル部分に1~3個の炭素原  
子を有するフェニルアルキル基、3~6個の  
炭素原子を有するシクロアルキル基により又  
は5員又は6員の飽和又は不飽和のO、N-  
又はS-含有複素環基により置換された1~  
3個の炭素原子を有するアルキル基、又は全  
部で最高7個の炭素原子を有するジアルキ  
ルアミノ基であり、またそのジアルキルア  
ミノ基は場合により該アミノ基のN原子と共

和複素環を形成することゝでき、そして $R^1$ 及び $R^2$ は共同して2〜4個の炭素原子を有するアルケレン基を挟むこともでき、 $R^3$ は水素又は1〜2個の炭素原子を有するアルキルであり、 $R^4$ 及び $R^5$ は同一か又は異なりそして水素、場合により1〜4個の炭素原子を有するアルコキシにより置換された1〜6個の炭素原子を有するアルキル又はアルケニル基、3〜8個の炭素原子を有するシクロアルキル又はシクロアルキルアルキル、フェニル、アルキル部分に1〜3個の炭素原子を有するフェニルアルキル（該フェニル又はフェニルアルキルにおいて、そのフェニル基は場合によりハロゲン、低級アルキル、アルコキシ、アルケレンジオキシにより置換されていてもよい）、5員又は6員の不飽和0-、N-又はS-含有複素環基により置換された1〜2個の炭素原子を有するアルキル基を意味し、また $R^4$ 及び $R^5$ はそれらの結合しているN-原子と共に、場合によりメチル置換された飽和

5員ないし6員複素環を形成することゝでき、その場合一つのOR<sub>2</sub>基は場合により酸素により置き換えられていてもよく、そしてYは水素、ハロゲン、メチル又はトリフルオロメチルである〕で表わされるチアゾリジン誘導体又はそれらの互変異性体及びそれらの薬学的に許容し得る酸との酸付加塩。

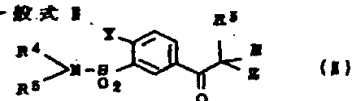
2. 4-〔4-クロロ-3-スルファモイルフェニル〕-3-メチル-2-メチルイミノノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩。
3. 3-エチル-2-エチルイミノ-4-〔4-クロロ-3-スルファモイルフェニル〕-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩。
4. 4-〔4-クロロ-3-スルファモイルフェニル〕-3-プロピル-2-プロピルイミノノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩。
5. 4-〔4-クロロ-3-スルファモイルフェニル〕-2-イソプロピルイミノノ-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩。

6. 3-エチル-4-〔4-クロロ-3-スルファモイルフェニル〕-2-イソプロピルイミノノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩。
7. 3-アリル-2-アリルイミノ-4-〔4-クロロ-3-スルファモイルフェニル〕-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩。
8. 4-〔4-クロロ-3-スルファモイルフェニル〕-3-メチル-2-〔2-メトキシ-1-プロピルイミノ〕-1,3-チアゾリジン-4-オール。
9. 2-ベンジルイミノ-4-〔4-クロロ-3-スルファモイルフェニル〕-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール。
10. 3-〔4-クロロ-3-スルファモイルフェニル〕-3-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラヒドロイミダゾ〔2,1-b〕チアゾール臭化水素酸塩。
11. 3-〔4-クロロ-3-スルファモイルフェニル〕-3-ヒドロキシ-2,3,6,7-テ

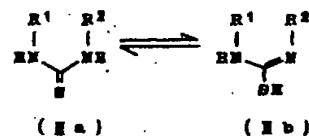
ラヒドロ-5H-チアゾロ〔3,2-a〕ピリジン塩酸塩。

12. 3-〔4-クロロ-3-スルファモイルフェニル〕-6,6-ジメチル-3-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラヒドロイミダゾ〔2,1-b〕チアゾール臭化水素酸塩。

12. a) 一般式 II



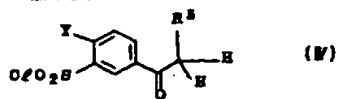
（式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及びXは前述の意味を有し、またSは無機酸又は有機酸の活性化されたエステルの残基を表わす）で表わされる化合物を次の両式IIa及びIIb



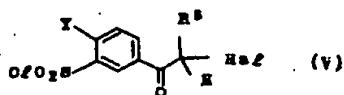
（式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は前述の意味を有する）として存在し得る一般式IIで表わされるチオ

炭素と反応させるか、又は

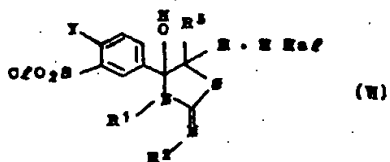
b) 一般式 IV



(式中、R<sup>5</sup>及びYは前述の意味を有する)で表わされる化合物をハロゲン化剤で処理し、そして得られる一般式 V

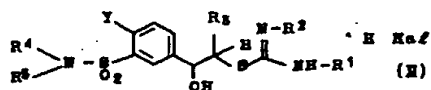


(式中、R<sup>5</sup>及びYは前述の意味を有し、そしてHaはOH又はBrを換わす)で表わされるα-ハロゲンケトン。場合により単離又は精製することなく、式IIで表わされるチオ炭素と反応させ、そして得られる一般式 VI



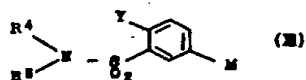
(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前述の意味を有する)で表わされるカルボジイミドと反応させるか、又は

c) 一般式 II

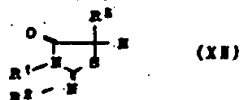


(式中、R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>及びYは前述の意味を有し、そしてHaは塩素又は臭素を換わす)で表わされる化合物を酸化剤で処理するか、又は

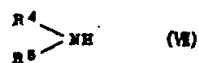
d) 一般式 III



(式中、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は水素を換わす、またYは前述の意味を有するが、臭素又は炭素は換わす、またMはリチウム又はMgBr基を換わす)で表わされる化合物を一般式 XII

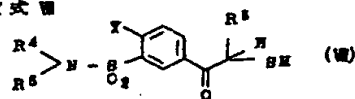


(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は前述の意味を有する)で表わされるチアソリジン誘導体を一般式 VII

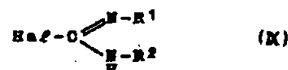


(式中R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前述の意味を有する)で表わされるアンモニア、第1級又は第2級アミンと反応させるか、又は

e) 一般式 III



(式中、R<sup>5</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びYは前述の意味を有する)で表わされる化合物を式 IX



(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前述の意味を有し、Haは塩素又は臭素を換わす)で表わされる化合物と反応させるか、又は

d) 式IIIで表わされる化合物を式 X

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は前述の意味を有する)で表わされる化合物と反応させ、そして得られる反応生成物を加水分解に付し、

そして、場合により、a)～f)の方法により得られた一般式I(式中、R<sup>4</sup>及び(又は)R<sup>5</sup>は水素を意味する)で表わされる化合物を通常のアルキル化によりR<sup>4</sup>及び(又は)R<sup>5</sup>が水素以外の前述の意味を有する化合物に導き、及び(又は)a)～f)の方法により製造された式Iの化合物を有機酸又は無機酸によりその酸付加塩に導き、又は得られた一般式Iの化合物の塩を塩基により式Iの遊離の塩基性化合物に導く

ことを特徴とする前記第1項の化合物の製造方法。

14 前記第1項の化合物から構成される又は該化合物を含有する塩類併用作用を有する医薬。

15 前記第1項の化合物を場合により医薬用担体及び(又は)安定剤と共に治療目的に適した適用剤型とすることを特徴とする塩類併用



作用を有する医薬の製造方法。

特許出願人 ヘキスト・アタチーエンゲゼルシャフト

代理人 弁護士 山下 白

5. 添付書類の目録

明細書	1通
<del>図面</del>	<del>1通</del>
上申書(優先権主張宣言)	1通
委任状及び法人図籍証明書並びにそれらの訳文	各1通
優先権主張の爲の第1国出願証明書(但し原明細書添付)及びその訳文ノ件	各1通
願書副本	1通

6. 前記以外の発明者

住所 西ドイツ国フランクフルト/マイン・ハイムヒエンウ  
エーク39番

氏名 ローマン・ムシナグエック

手続補正書

昭和30年10月27日

特許庁長官 斎藤英雄 殿

1. 事件の表示

昭和30年特許願第90729号

2. 発明の名称

チアソリジン誘導体の製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 西ドイツ国フランクフルト・アム・マイン(番地なし)

名称 ヘキスト・アタチーエンゲゼルシャフト

4. 代理人

住所 東京都千代田区新大塚5丁目2番地(相互第一ビル)

電話 (291) 2022

氏名 (6256) 山下 白

5. 補正命令の日付(自発)

昭和30年10月27日

6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容

- 1) 第28頁第11行の「反応の経過後、」の次に「溶液が得られる場合には、」を加入します。
- 2) 第112頁下から第2行~末行の「IR分光分析……しなかつた。」を「赤外分光分析データも同様に補正されていない。」と補正します。
- 3) 第116頁第11行の「エーテル」の次に「および20%の濃塩酸」を加入します。
- 4) 第143頁第12~13行の「(210~220℃で水分離)」を削除します。

以上